إمبراطور الأمراض

السرطان سيرة ذاتية

THE

EMPEROR

OF ALL

MALADIES



A BIOGRAPHY OF CANCER

SIDDHARTHA
MUKHERJEE

سيدهارتا موخيرجي

ترجمة: طارق عريان

الجزء الثاني

ⓒ المجلة العربية، 1434هـ
فهرسة مكتبة الملك فهد الوطنية أثناء النشر
موخيرجي، سيدهارتا
إمبراطور الأمراض كافة: سيرة ذاتية لمرض السرطان. / سيدهارتا موخيرجي؛ طارق راشد عليان.– الرياض، 1434 هـ
388 ص ؛ 21x14 سم (إصدارات المجلة العربية ؛ 62)
ردمك: 0-10-8086-603-978
1- السرطان 2- السرطان – قصص أ. عليان، طارق راشد (مترجم) ب.العنوان ج. السلسلة
ديوي 616.9   1433 /8106

رقم الايداع: 8106/ 1433
ردمك: 0-10-8086--603 978

THE EMPEROR OF ALL MALADIES
A BIOGRAPHY OF CANCER
SIDD HARTHA MUKHERJEE
SCRIBNER
A Division of Simon & Schuster, Inc.
1230 Avenue of the Americas
New York, NY 10020
2010

ضمن التعاون المشترك بين المجلة العربية ومدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

«الثقافة العلمية للجميع»

إمبراطور الأمراض

السرطان.. سيرة ذاتية

تأليف

سيدهارتا موخيرجي

ترجمة

طارق راشد عليان

مراجعة

د.عبدالله الحاج

تقديم

د.محمد الجرف

THE EMPEROR OF ALL MALADIES
A BIOGRAPHY OF CANCER
SIDD HARTHA MUKHERJEE
SCRIBNER
A Division of Simon & Schuster, Inc.
1230 Avenue of the Americas
New York, NY 10020
2010

الطبعة الأولى

1434هـ - 2013 م

كتاب العربية

62

المحتويات

الفصل الخامس

نسخة مشوهة من أنفسنا الطبيعية

(مـن العبـث الحديث عن علاجـات أو التفكير في أدوية حتى يكـون لدينا وقتٌ للبحث في الأسباب.. فالعلاجات تكون غير كاملة، ومشوهةً، وبلا هدف إذا لم يتم البحث من البداية عن الأسباب).

روبرت بيرتون - تشريح السوداوية، عام 1893

Robert Burton, The Anatomy of Melancholy,

(لا يمكنك إجراء تجارب لمعرفة أسـباب السرطان، إنها مشـكلة غير قابلة للحل، ولا يستطيع العلماء فعل شيء حيالها)

آي. هرمان - باحث في السرطان، عام 1978

I. Hermann,

(ما أسباب هذه الأحداث؟)

بايتون راوس - في بحثه حول الغموض المحيط بمنشأ السرطان، عام 1966

Peyton Rous,

سبب موحد

كان ربيــع عام 2005 بمثابة نقطــة مركزية في زمالة علم الأورام، فقد كنا علــى وشك أن يسلك كل منا طريقه، وسيستمر ثلاثة من بيننا في العيادة، ويكــون تركيزهم الأساســي على البحــث الإكلينيكي والرعايــة اليومية للمرضــى. وسيستكشــف أربعةٌ من بيننا مرض السرطــان في المعمل، مع احتفاظهم بحضور ثانوي فقــط في العيادة، بحيث يرون عدداً قليلاً فقط من المرضى كل أسبوع.

الاختيــار بين السبيلين أمر فطري، فيرى بعضنــا أنفسهم بصورة فطرية كأطباء إكلينيكيين، وبعضنا كعلماء، ولقد تغيرت ميولي قليلاً منذ أول يوم في فترة إقامتي في المستشفى. فالطب الإكلينيكي يحركني بشكل غريزي، لكننــي شخص يمكــن وصفه بأنه فأر مَعامل، كائــن ليلي متجول، يقودني قــدري إلى البيولوجيــا الأساسية للسرطان، وأفكر مليّــاً في نوع السرطان الــذي سأدرســه في المعمل، وأجــد نفسي منجذباً نحــو اللوكيميا، لعلني أختــار المعمل، لكن موضوع بحثي متعلق بمريض.. لقد ترك مرض كارلا بصمته على حياتي.

ورغــم ذلك، ففي المراحل الأخيرة من عملي بدوام كامل في المستشفى كانت هناك لحظات تذكــرني إلى أي مدى عميق يمكن للطب الإكلينيكي أن يفاجئني ويجذبني.. في وقت متأخر ذات مساء في حجرة الزملاء كان المستشفى من حولنا في صمــت مطبق إلا من أصوات أدوات المائدة التي تعــد لتناول الوجبات.. الهواء بالخارج مثقل بأمطار على وشك الهطول.

جلسنـا نحن السبعـة –وقد أصبحنا الآن أصدقـاء حميمين– نجمع قوائم المرضـى لنمررهـا للصف التـالي من الزمـلاء حينما بـدأت لورين بقراءة قائمتهـا بصوت مرتفع؛ تذكـر بصوت أعلى أسماء مـن كانوا في عنايتها وماتوا خلال فترة الزمالة الممتدة لعامين. وفجأة كأنما أتاها إلهام، فتوقفت وأضافت جملةً بعد كل اسم تَذْكُره كما لو كانت الجملة نوعاً من التأبين.

كان ذلك تأبيناً ارتجاليّـاً لذكراهم، وقد أثار شيئاً في الغرفة، فانضممت إليهم وبصوت مرتفع ذكرت أسماء مرضاي ممن ماتوا، وعبّرت بجملة أو اثنتين في ذكراهم.

كينيـث أرمور: 62 عاماً، طبيب باطنـة مصاب بسرطان في المعدة، كان كل مـا يتمناه في أيامه الأخيرة إجازة يقضيها مع زوجته ووقتاً يلهو فيه مع قططه.

أوسـكار فيشر: 38 عامـاً، أصيب بسرطان رئوي صغـير الخلايا، ولأنه كان معاقـاً من الناحية الإدراكيـة منذ مولده فقد كان الطفل المفضل لأمه، وحينما توفي كانت أمه تلف حول أصابعه وروداً.

في تلـك الليلـة جلسـت وحدي أمسـك بقائمتـي، وأتذكـر الأسماء والوجـوه حتـى وقت متأخر مـن الليل، كيف لشخص أن يحيي ذكرى مريض؟ هؤلاء الرجال والنساء كانوا أصدقائي ومحاوريي ومعلميي (عائلة بديلـة). وقفت أمـام مكتبي كما لو كنت في جنـازة. احمرت أذناي من فرط تدفق المشاعر والدموع في عيني.. نظرت حولي إلى المكاتب الخاوية في الغرفة، ولاحظت كيف أعادت السنتان الماضيتان بسرعة تشكيلنا نحن السبعـة. كان (إريك) مفـرط الثقة في نفسه، فهو طمـوح وذكي، فصار

أكــثر تواضعــاً وأكثر مساءلةً لذاتــه. و(إدوين) الــذي كان مرحاً ومتفائلاً بصورة تفوق الحد الطبيعي في أول شهر له هنا، صار يتحدث صراحةً عن الاستقالة وعن الحزن. أما (ريك) الكيميائي العضوي بحكم تدريبه، فقد صــار مغرماً إلى أبعد حدٍّ بالطــب الإكلينيكي، لدرجة أنه يشك أنه سوف يرجــع إلى المعمل، و(لورين) المتحفظة والناضجة، تُنعش تقييماتها الذكية بنــكات عن علم الأورام. إن مواجهتنا مع مرض السرطان أعادت تشكيل شخصياتنا، وصقلتنا مثل أحجار النهر.

•••

وبعــد بضعة أيام التقيــت (كارلا) في غرفة التسريب، وكانت تتبادل مع الممرضــات حديثــاً وديّاً كما لو كانــت تتحدث مع صديقــات قديمات. مــن مسافة يمكن بالكاد إدراك أنهــا (كارلا)، بشرتها البيضاء التي أستطيع تذكرهــا حينما جاءت في أول زيــارة للمستشفى اكتسبت بعض الحمرة، واختفت الكدمــات التي كانت في ذراعها من أثر مرات الحقن المتكررة. وعــاد أطفالها إلى روتــين حياتهم، وعاد زوجها إلى عملــه، ووالدتها في بيتهــا في فلوريدا، وأصبحــت حياة (كارلا) تقريباً طبيعيــةً.. أخبرتني أن ابنتهــا تستيقظ من نومها بين حين وآخر تصــرخ لرؤيتها كابوساً، وحينما أسألهــا إذا كان هــذا انعكاساً لبقية من صدمة محنــة كارلا مع المرض التي امتدت سنة، هزت رأسها بشكل قاطع: (لا، بل هي الوحوش في الظلام). لقد مر حتى الآن ما يربو على العام بقليل منذ تشخيصها الأصلي وهي ما تزال تتناول حبــوب ميركاتوبيورين (عقار بيرشينال Burchenal's drug) وميثوتريكسات (عقار فاربر) وهي توليفة القصد منها وقف نمو أية خلايا

سرطانيــة متبقية. حينما تتذكر كارلا أشد أوقــات مرضها التي عانت فيها مــن ضعــف المعنويات، كان جسدهــا يرتعد في اشمئــزاز، لكن كان ثمة شيء يعود إلى مجراه ويلتئم بداخلها، كانت الوحوش تتلاشى بداخلها مثل كدمات قديمة.

حينمــا جــاءت نتيجة اختبار عــدد كريات الدم من المعمــل، كان عاديّاً تماماً.. استمرت حالة استقرار مرضها وخموله. ذهلتُ وانتشيتُ لسماع الأخبــار، لكنني أطلعتها عليها بحذر وبحيادية قدر ما أستطيع، ومثل كل المرضــى اشتمّــت (كارلا) حماساً مفرطاً بارتياب شديــد: الطبيب الذي يتحدث بحماس كبير عن الانتصارات الصغيرة هو نفسه الطبيب الذي قد يهيــئ مريضَه لهزيمة كبيرة. لكن في هذه المرة ليس هناك سبب ليكون المرء متشككاً، فأخبرتها بأن عدد كريات الدم لديها يبدو مثاليّاً، وأنه لا حاجة لإجــراء مزيد من الاختبارات اليوم.. تعلــم (كارلا) أن غياب الأخبار في مرض اللوكيميا هو أفضل نوع من الأخبار.

•••

وبعد أن أنهيت ملاحظاتي في وقت متأخر من هذا المساء عُدت أدراجي إلى المعمــل لأجــده وقد تحــول إلى خلية نحــل؛ تجمع الأطبــاء والباحثون وطلاب الدكتــوراه حول أجهزة الميكروسكوب وأجهزة الطرد المركزية. وكان يمكن –من حين لآخر– تمييــز كلمات وعبارات طبية هنا، لكن لغة المعامل فيها قليل من الشبه بلغة الطب، فالمسألة تشبه السفر إلى بلد مجاور، بلد له سلوكيات مشابهة لكنه يتحدث لغةً مختلفةً:

يجــب أن يقوم تفاعــل البليمريز التتابعــي PCR على خلايــا اللوكيميا

بالتقاط الحزمة.

ما الشروط التي استخدمتها لتشغيل هذا الهلام (الجل؟)

جل الأجاروز، 4 %

هل تم تخفيض حمض RNA في خطوة الطرد المركزي؟

استرجعت طبق خلايا من الحاضنة كان يحتوي 384 عيناً صغيراً، كل منها لا يتسع إلا لحبتي أرز، في كل عين وَضعتُ 200 خلية لوكيميا، ثم أضفت مادةً كيميائيةً متميزةً من مجموعة كبيرة من المواد الكيميائية غير المجربة. وبالتوازي لدي الطبق (التوأم) الذي يحتوي مئتي خلية جذعية بشرية عادية مكوّنة للدم، إلى جانب نفس مجموعة المواد الكيميائية المضافة لكل عين.

سوف تقوم كاميرا مجهرية أوتوماتيكية بتصوير كل عين في الطبقين الاثنين لمرات عديدة كل يوم، ويقوم برنامج كمبيوتري بحساب عدد خلايا اللوكيميا والخلايا الجذعية العادية.. تهدف التجربة إلى الحصول على مادة كيميائية يمكنها القضاء على خلايا اللوكيميا مع الإبقاء على الخلايا الجذعية العادية، وبالتالي تكون بمنزلة علاج موجه بشكل خاص ضد اللوكيميا.

سحبتُ ميكرولترات قليلة تحتوي خلايا لوكيميا من إحدى العيون، ونظرت إليها تحت الميكروسكوب، فبدت الخلايا منتفخةً وغريبةً، بنواة ممتدة وحافة رقيقة من السيتوبلازم، وهي علامة على خلية نزعت بنفسها إلى الانقسام واستمرت في الانقسام بغرض باثولوجي أحادي. وصلت خلايا اللوكيميا هذه إلى معملي من المعهد القومي للسرطان، حيث تمت

رعاية هــذه الخلايا ودراستها لما يقرب من ثلاثة عقود، وكون هذه الخلايا مــا تزال تنمــو بخصوبة فاحشة لهو دليل على القــوة المرعبة لهذا المرض، وإذا مــا تكلمنا من الناحية التقنية فإن هــذه الخلايا تعد سرمديةً.. إن المرأة التي أخذت من جسدها هذه الخلايا يوماً ما ماتت منذ ثلاثين سنة.

•••

أدرك فيرتشــو Virchow، منــذ وقت مبكر في عــام 1858، قوة التكاثر هــذه، وبالنظر إلى عينات السرطان تحت عدســة الميكروسكوب أدرك أن السرطــان كان فرط تنسّج خلوي؛ النمو المضطرب والباثولوجي للخلايا، وعلــى الرغــم من أن فيرتشــو أدرك الشــذوذ الجوهري ووصفــه، فإنه لم يستطع أن يفهم سببه. وجادل فيرتشو بأن الالتهاب –ردة فعل الجسم على الإصابــة المؤذية، وتتسم بالاحمرار، والانتفــاخ، وتنشيط جهاز المناعة– قــد جعل الخلايا تتكاثر، مما أدى إلى نمــو خلايا خبيثة.. كان فيرتشو محقّاً؛ فالالتهــاب المزمن الكامن عبر عقود مــن الزمن، يسبِّب السرطان (عدوى فيروس التهاب الكبد المزمن تسرّع من سرطــان الكبد)، لكن فاته جوهر السبــب، فالالتهاب يجعل الخلايا تنقسم استجابــةً للإصابة، لكن انقسام الخليــة هذا مدفوع كتفاعل مع عامل خارجي مثــل بكتريا أو جُرح. وفي السرطــان تتطلب الخليــة تكاثراً مستقــلاً؛ إنها مدفوعــة للانقسام بعلامة داخلية، وعزا فيرتشو السرطان للمحيط الوظائفي المضطرب حول الخلية، لكنــه أخفق في إدراك أن الاضطراب الحقيقي يكمن داخل خلية السرطان ذاتها.

علــى بعد مئتي ميل إلى الجنوب من معمــل فيرتشو في برلين، كان فالتر

فليمنج Walther Flemming –وهو عالم بيولوجي يعمل في براغ– يحاول أن يكشف السبب وراء انقسام الخلية الشاذ، على الرغم من استخدامه لبيضات السلمندر بدلاً من الخلايا البشرية كموضوع لدراسته، ولفهم انقسام الخلية كان لزاماً على فليمنج أن يرسم تصوراً للتشريح الداخلي للخلية.

وفي عام 1879 صبغ فليمنج خلايا السلمندر المقسمة بالنيلين، وهي الصبغة الكيميائية متعددة الاستخدامات التي استعملها بول إيرليخ، وأظهرت الصبغة مادةً زرقاءَ شبيهةً بالخيط موجودة في العمق داخل نواة الخلية التي تكثفت ولمعت فأصبحت ظلّاً أزرق داكناً قبل انقسام الخلية مباشرة. وأطلق فليمنج على البُنى المصطبغة بالأزرق اسم (كروموسومات)، أي (أجسام ملونة)، وأدرك أن الخلايا من كل الأنواع لها عدد مميز من الكروموسومات (للبشر 46، وللسلمندر 14). تضاعف عدد الكروموسومات أثناء انقسام الخلية، وانقسمت بشكل متساوٍ إلى خلايا ناتجة عنها، وبهذا تحافظ على عدد الكروموسومات ثابتاً من جيل لآخر من أجيال انقسام الخلية. لكن فليمنج لم يستطع أن يَعْزُوَ أي وظيفة أخرى لهذه (الأجسام الملونة) الزرقاء الغامضة.

لو أن فليمنج حوَّل عدساته من بيضات السلمندر إلى عينات فيرتشو البشرية لتمكن من إتمام القفزة المفاهيمية المهمة التالية لفهم الخلل الجذري في خلايا السرطان. كان مساعد فيرتشو السابق ديفيد بول فون هانزمان David Paul von Hansemann يسير على خطى كل من فليمنج وفيرتشو، وهو من صنع قفزةً منطقيةً بين الاثنين.

وبفحص خلايا السرطان المصطبغة بصبغة الأنيلين تحت الميكروسكوب، لاحـظ فون هانزمان أن كروموسومات فليمنج كانت غير طبيعية في حالة السرطان. فكان للخلايا كروموسومات منقسمة، ومتخلخلة، ومتفككة، وهي كروموسومـات منكسرة ومتلاحمة من جديد.. كروموسومات في أشكال ثلاثية ورباعية.

كان لملاحظـة فون هانزمـان نتيجة طبيعية عميقة الأثـر؛ فاستمر أغلب العلمـاء في تعقـب الطفيليات في خلايـا السرطان. (نظريـة بينيت لإفراز القيح التلقائي ما تـزال تتمتع بافتتان رهيب لدى بعض علماء الأمراض). لكـن فون هانزمان رأى أن الشـذوذ الحقيقي يكمن في بنية هذه الأجسام بداخل خلايا السرطـان (في الكروموسومات) وبالتالي في خلية السرطان ذاتها.

لكـن هل كانت سبباً أم نتيجة؟ هل غيَّر السرطان بنية الكروموسومات؟ أم هـل سرّعت التغـيرات الكروموسومية السرطـان؟ لاحظ فون هانزمان وجـود علاقة بين التغير الكروموسومـي والسرطان. ماكان يحتاجه تجربة تربط بين الاثنين سببيّاً.

برز الرابط التجريبي المفقود من معمل ثيودور بوفري Theodor Boveri، وهـو مساعد سابق آخـر لفيرتشو، ومثل فليمنج الـذي عمل على خلايا السلمنـدر، اختار بوفري دراسة خلايا بسيطـة في كائنات حية بسيطة.. بويضـات من قنفذ البحر جمعها من شواطـئ معرضة للرياح بالقرب من نابـولي. وتتسم بويضات قنفذ البحر –مثلها في ذلك مثل أغلب بويضات مملكة الحيوان– بأنهـا أحادية الزوج تماماً. بمجرد أن يدخل السائل المنوي

في البويضة تضع البويضة حاجزاً فوريّاً لمنع أي سائل منوي آخر من الدخول. وبعد التخصيب تنقسم البويضة إلى اثنتين، ثم إلى أربع خلايا، وفي كل مرة تُضاعف الكروموسومات وتقسمها بالتساوي بين زوج من الخلايا الوليدة. ولفهم هذا الانفصال الكروموسومي الطبيعي ابتدع بوفري تجربةً غير طبيعية بصورة كبيرة؛ فبدلاً من أن يسمح لبويضة قنفذ البحر أن تُخصب بسائل منوي واحد فقط، نزع بوفري الغشاء الخارجي للبويضة بمواد كيميائية وخصّب البويضة بسائلين منويين.

اكتشف بوفري أن التخصيب المتعدد قد عجّل بالفوضى الكروموسومية، وأدى تخصيب سائلين منويين لبويضة إلى وجود ثلاثة من كل كروموسوم، وهو عدد يستحيل أن ينقسم بالتساوي. تم إيقاع بويضة قنفذ البحر في فوضى داخلية شديدة بعد أن أصبحت غير قادرة على تقسيم عدد الكروموسومات على نحو ملائم بين الخلايا الوليدة Daugther Cells (الخلايا الناتجة عن انقسام الخلية الأم). وقد تطورت بصورة طبيعية الخلية النادرة التي حصلت على الاندماج الصحيح من بين 36 كروموسوماً للقنفذ البحري، أما الخلايا التي حصلت على اندماج خاطئ للكروموسومات فقد أخفقت في التطور أو توقف نموها أو انكمشت وماتت. وكما استنتج بوفري، لا بد أن الكروموسومات تحمل بيانات حيوية للتطور والنمو الملائم للخلايا.

سمح هذا الاستنتاج لبوفري بأن يقدم تخميناً جريئاً –وإن كان بعيد الاحتمال– بشأن الشذوذ الأساسي في خلايا السرطان، فبما أن خلايا السرطان تملك انحرافات مذهلةً في الكروموسومات، ذهب بوفري

إلى أن هــذه الانحرافــات الكروموسومية قد تكون سبــب النمو المرضي المميــز للسرطــان.. اكتشف بوفري أنــه نفسه يدور ليعود مــن جديد إلى (جالينوس) (إلى الفكرة القديمة القائلة بأن كل أنواع السرطان كان يربطها شذوذ مشــترك) (السبب الموحد للسرطان)، كمــا أسماه بوفري. وكتب بوفــري يقول: لم يكن السرطان (مجموعة غــير طبيعية من أمراض مختلفة)، بــل سمة مشتركة كامنــة وراء كل أنواع السرطان؛ شذوذ متماثل انبثق من كروموسومات شاذة، وكان بالتــالي داخليّاً في خلية السرطان.. لم يتمكن بوفــري من وضع يــده على طبيعة هــذا الشذوذ الداخلــي الأعمق. لكن (السبب الموحد) للسرطان يكمن في هذا الخلل –ليس فوضى من العصارة السوداء، بل فوضى من الكروموسومات الزرقاء.

نشــر بوفري النظريــة الكروموسوميــة للسرطان في كتيــب علمي رائع بعنــوان (أصــل الأورام الخبيثــة Concerning the Origin of Malignant Tumors) في عــام 1914. كان أعجوبــة من حقائق وخيال وتخمين ملهَم أن يتــم ربط قنفذ البحــر بالسرطان في النسيج نفســه، لكن نظرية بوفري اصطدمــت بمشكلــة غير متوقعة، وهــي حقيقة متناقضــة صعبة لم تتمكن مــن شرحها. وفي عام 1910 –قبل أربع سنــوات من نشر بوفري نظريته– برهــن بيتون روس Peyton Rous الذي كان يعمل في معهد روكفيلر، أن السرطــان في الدجاج يمكن أن يسببه فيروس عــرف لاحقاً باسم (فيروس ساركوما روس) (RSV).

كانــت المشكلــة المحوريــة كمــا يلــي: كانــت فيروســات روس وكروموسومات بوفــري متناقضةً بصفتها عوامل سببية، فالفيروس عبارة

عن عامل مسبب للمرض، وهو عامل خارجي، فهو غازي يقع خارج الخلية. أما الكروموسوم فهو كيان داخلي.. بنيان داخلي النمو مدفون في العمق داخل الخلية. والنقيضان لا يمكن الزعم بأنهما يشكلان معاً (السبب الموحد) للمرض نفسه؛ إذ كيف لكل من بنيان داخلي –أي كروموسوم– وعامل مُعْدٍ خارجي –أي فيروس– أن يتسببا في حدوث السرطان؟!

وفي غياب دليل ملموس يؤيد أيّاً من النظريتين، بدا السبب الفيروسي للسرطان أقرب كثيراً لجذب الاهتمام والتصديق، وصارت الفيروسات –التي تم تمييزها في عام 1898 كميكروبات معدية شديدة الصغر تسبب أمراض النبات– تعرف بصورة متزايدة بأنها مسببات لمجموعة منوعة من الأمراض الحيوانية والبشرية. وفي عام 1909 –أي قبل سنة من تمييز روس لفيروس مسبب للسرطان– أشار كارل لاندستاينر Karl Landsteiner إلى الفيروس على اعتبار أنه السبب في شلل الأطفال، وبحلول عشرينيات القرن العشرين تم فصل الفيروسات التي سببت عدوى جدري البقر والهربس البشري ووضعت لتنمو في معامل، وهو ما عزّز الرابط بين الفيروسات والأمراض البشرية والحيوانية.

ومما لا شك فيه أن الاعتقاد في السبب كان مختلطاً بالأمل في التوصل لعلاج، ففي حال كان العامل السببي خارجيّاً ومعدياً، فإن احتمالات علاج السرطان تزيد، تسبب التلقيح بجدري البقر، كما أظهر (جينير)، في منع عدوى الجدري الأشد إهلاكاً. وأثار اكتشاف روس للفيروس المسبب للسرطان (ولو أنه في الدجاج) فكرة لقاح السرطان العلاجي

على الفــور. وعلى النقيض، استندت نظرية بوفــري –التي تذهب إلى أن السرطــان سببه مشكلــة غامضة كامنة في الكروموسومــات الخيطية– إلى دليل تجريبي واهن، ولم تقدم أية احتمالية لوجود علاج.

•••

وبينمــا ظــل الفهــم الآلي لخليــة السرطــان معلقــاً بــين الفيروســات والكروموسومــات، كانــت هناك ثــورة في فهم الخلايــا العادية تكتسح علــم الأحياء في بدايــات القرن العشريــن، وكانت بذور هــذه الثورة قد زرعهــا راهب متقاعد يعاني من قصر النظر في قرية صغيرة معزولة في برنو بالنمســا، كان يربــي نبتات البازلاء كهواية. وفي بدايــات ستينيات القرن التاسع عشر وخلال عملــه وحيداً حدَّد جريجور مندل Gregor Mendel سماتٍ معدودةً في النبتات الأصيلة التي وُرثت من جيل لآخر: لون زهرة البــازلاء، ونسيج بذرة البازلاء، وطول نبتة البــازلاء، وحينما هجَّن مندل نبتات قصيرة مع أخرى طويلة، أو نبتات ذات إزهار أزرق مع أخرى ذات إزهار أخضــر باستخدام ملقاط دقيق، اكتشــف بالمصادفة ظاهرةً مذهلةً؛ فلم تنتج النبتات القصيرة التي تربت مع النبتات الطويلة نبتات ذات أطوال متوسطة؛ إنما أنتجت نبتات طويلة، فأنتجت البازلاء ذات البذور المتجعدة التي تقاطعت معها بازلاء ذات بذور ملساء بازلاء متجعدة فقط.

كانت تجربة مندل لها تداعيات بعيدة الأثر؛ فذهب مندل إلى أن السمات الموروثــة تنقل في حــزم منفصلة غــير قابلــة للتجزئة.. تنقــل المتعضيات البيولوجيــة (تعليمــات) من خلية لذريتها من خــلال نقل حزم المعلومات هذه.

أمكن لمندل أن يتصور فقـط هذه السمات أو الخصائص.بمعنى وصفي: مثـل الألـوان أو النسيـج أو ارتفاع ينتقـل من جيل لآخـر، لكن مندل لم يتمكن من معرفة ما الذي نقل هذه المعلومات من نبتة إلى ذريتها.. لم يكن الميكروسكوب البدائي –المضاء بواسطـة المصباح الذي استخدمه ومكَّنه بالكاد من النفاذ إلى داخل الخلايا– ليتيح له كشف آلية الوراثة، بل لم يكن لدى مندل اسم وحدة الوراثة هذه. وبعد عقود، في عام 1909، خلع عليها علماء النبات اسم جين gene. لكن الاسم كان ما يزال مجرد اسم؛ حيث لم يقدم أي تفسير بشأن بنية الجين أو وظيفته، وخلَّفت دراسات مندل سؤالاً ظـل مطروحاً حول علم الأحياء لمدة نصف قرن من الزمان مفاده: في أي شكل ملموس يُحمَل (الجين) –جسيم الوراثة– داخل الخلية؟

•••

وفي عـام 1910 تمكَّن توماس هنت مورجـان Thomas Hunt Morgan –وهـو عالم أجنـة في جامعة كولومبيا في نيويورك– مـن الإجابة عن هذا السؤال. وعلى غرار مندل، كان مورجان مهووساً بالتربية، لكنه كان يربي ذبابـة الفاكهة، كان يربيها بالآلاف على ثمرات الموز الفاسدة في (حجرة الحشرات) عند نهاية مجمع كولومبيا. ومرة أخرى اكتشف مورجان –مثله في ذلـك مثل مندل– سماتٍ وراثيةً تتحرك بـلا انقسام عبر ذبابة الفاكهة من جيل لآخر: ألـوان العينٍ وأشكال الجناح التي انتقلت من الوالدين إلى النسل دون اختلاط.

وتوصـل مورجـان إلى ملاحظة أخـرى، فقد لاحـظ أن السمة النادرة العرضية، مثل لون العين البيضاء، ارتبطت بشكل جوهري بنوع الحشرة:

وُجـدت العيـون البيضـاء في ذكور الحشـرات، لكن مورجـان عرف أن (الذكورة) -وراثة الجنس- كانت مرتبطةً بالكروموسومات، ولذا فلا بد للجينات أن تُحمل في الكروموسومات (تلك البنيات الشبيهة بالخيط التي حددها فليمنج قبل ثلاثة عقـود) وبالفعل بدأ عدد من ملاحظات فليمنج الأوليـة بشأن خصائص الكروموسومات يشكّل مغزى بالنسبة لمورجان، فتضاعفـت الكروموسومـات خـلال انقسـام الخليـة، كمـا تضاعفت (الجينات)، وهكذا انتقلت من خلية إلى الخلية التي تليها، ومن متعضية إلى المتعضية التي تليها. وسرّعـت أشكال الشذوذ الكروموسومي من أشكال الشذوذ في نمو قنافذ البحر وتطورها، ولذا فلا بد أن تكون الجينات الشاذة مسؤولـةً عن هذا الخلل الوظيفي. وفي عـام 1915 أدخل مورجان تحسيناً مُهِمّاً علـى نظرية مندل للوراثة: الجينات محمولة على الكروموسومات.. لقـد كان انتقال الكروموسومات أثناء انقسام الخلية هو ما سمح للجينات أن تنتقل من خلية لنسلها.

•••

انبثقـت الرؤيـة الثالثـة للـ(جـين) عن عمـل أوزوالد أفـيري Oswald Avery، وهـو اختصاصـي جراثيم في جامعة روكفيلـر في نيويورك. لقد اكتشـف منـدل أن الجينات يمكن أن تنتقل من جيـل إلى الجيل الذي يليه، وأثبـت مورجان أن الجينات تفعل ذلك من خلال حمل الكروموسومات لهـا؛ وفي عام 1926 اكتشف أفيري أنـه في أنواع معينة من الجراثيم يمكن للجينـات أيضاً أن تُحمـل جانبيّاً بين متعضّيَيْن (مـن جرثومة إلى جارتها) بـل إن الجراثيم الميتة الخاملة -ليس أكثر من خليـط من المواد الكيميائية-

يمكــن أن تنقل المعلومات الجينية إلى الجراثيم الحيــة، ومعنى ذلك أن المادة الكيميائية الخاملة مسؤولةٌ عن حمل الجينات.

فَصَــلَ أفيري الجراثيم المقتولــة بالحرارة إلى مكوناتهــا الكيميائية، ومن خــلال اختبار كل مكــون كيميائي بخصوص قدرته علــى نقل الجينات، سجــل أفيري وزملاؤه في عــام 1944 أن الجينات حملتها مــادة كيميائية هي الحامض النووي الريبوزي منقوص الأوكسيجين deoxyribonucleic acid، (DNA). لقد اتضح أن ما تجاهله العلماء في السابق –بوصفه شكلاً مــن الحشو الخلوي الذي ليس لــه أية وظيفة حقيقية– (جزيء غبي)، كما أسمــاه عالم الأحياء ماكــس ديلــبراك Max Delbruck؛ اتضــح أنه الناقل المركــزي للمعلومات الجينية بين الخلايــا، بمعنى الجزيء الأقل غباءً من بين جميع الجزيئات في العالم الكيميائي.

وبحلول منتصــف أربعينيات القرن العشريــن –أي بعد ثلاثة عقود من ســك علمــاء البيولوجيا للمصطلح– صــار التركيز علــى الطبيعة الجزيئية للجــين، فقــد كان الجين من الناحيــة الوظيفية وحدة وراثــة تحمل السمة البيولوجيــة من خليــة لأخرى أو من جيــل للذي يليــه، وكانت الجينات مــن الناحية المادية تُحمل داخل الخلية في شــكل كروموسومات، وتتكون الجينات من الناحية الكيميائية من الحامض النووي (DNA).

•••

لكن الجين يحمل معلومات فقط، والفهم الوظيفي والمادي والكيميائي للجين يتطلب فهمــاً ميكانيكيّاً: كيف صارت المعلومــات الجينية متجليةً داخل الخلية؟ ما الذي (يفعله) الجين؟ وبأية كيفية؟

تحول جـورج بيـدل George Beadle –تلميذ توماسـ مورجان– من ذبابـة الفاكهة إلى متعضٍّ أكثر بدائية، هو الفطر، ليجيب عن هذه الأسئلة. فاكتشـف بيدل –بالتعاون مع عالم الكيمياء الحيوية إدوارد تاتوم Edward Tatum مـن جامعة ستانفورد في كاليفورنيا– أن الجينات تحمل التعليمات لبنـاء البروتينات: جزيئـات متناهية الصغـر متعددة الأبعـاد ومعقدة هي القائمة بالأعمال الشاقة للخلية.

تنفـذ البروتينات الجـزء الأكبر من الوظائف الخلويـة كما اكتشف ذلك الباحثون في أربعينيات القرن العشرين.. إنها تشكل الإنزيمات والمحفزات التي تسرّع التفاعلات الكيميائية الحيوية الأساسية لحياة الخلية، والبروتينات عبارة عـن مستقبلات لبروتينات أو جزيئات أخـرى، ومسؤولة عن نقل الإشـارات مـن خليـة إلى التي تليها، ويمكنهـا أن تخلق مكونـات بنيوية للخلية، مثل سقالة جزيئية تسمح للخلية بالتواجد على هيئة معينة في حيز، كما يمكنهـا أن تنظم البروتينـات الأخرى، وبذلك تخلـق دوائر متناهية الصغر مسؤولة عن تنسيق دورة حياة الخلية.

اكتشف بيدل وتاتوم داخل الخلية أن الجين يعمل من خلال توفير مخطط لبناء البروتـين، والبروتين هو جين متحقق –الماكينة المتشكلة من تعليمات الجين– لكن البروتينات ليست مخلوقة مباشرة من الجينات.

وفي أواخـر خمسينيات القرن العشريـن اكتشف جاك مونود Jacques Monod وفرانسوا جاكوب François Jacob، اللذان يعملان في باريس، وسيـدني برينر Sydney Brenner وماثيو ميسلسون Matthew Meselson في كالتـك، وفرانسيس كريـك Francis Crick في كمبريـدج، أن نشوء

البروتينـات من الجينات يتطلـب خطوةً وسيطةً (جـزيء يسمى الحمض النووي الريبوزي (RNA).

إن الحمض النووي RNA هو النسخة العاملة للمخطط الجيني، ويُترجَم الجـين إلى بروتين وراثي من خلال هذا الحمـض، وتسمى نسخة حمض RNA الوسيـط هذه من الجـين باسم (رسالـة) الجين. وتُنقـل المعلومات الوراثية من خلية إلى ذريتها عبر سلسلة من الخطوات المنفصلة والمتناسقة:

أولاً: تتضاعـف الجينات الموجـودة في الكروموسومات حينما تنقسم الخليـة وتنقـل إلى الخلايا مـن نسلها، بعـد ذلك يتحول الجـين في شكل الحامض النـووي DNA إلى نسخته من حمض RNA، وفي النهاية تُترجم رسالـة حمض RNA إلى بروتين، ثم يقوم البروتين –وهـو المنتج النهائي للمعلومات الوراثية– بالوظيفة المشفرة بواسطة الجين.

يساعد مثال مستقى من مندل ومورجان على شرح عملية نقل المعلومات الخلوية؛ فالحشـرات ذات العيون الحمراء لها عيون مظلمة بلون الياقوت؛ لأنهـا تملك جيناً يحمـل المعلومات لتكويـن بروتـين ذي صبغة حمراء. وتتخلـق نسخة من هذا الجين في كل مرة تنقسم فيها الخلية وتنتقل بالتالي مـن الحشرة إلى خلايا بيضتهـا، ثم بعد ذلك إلى خلايا الحشرة الناتجة. وفي خلايا العين الخاصة بالحشرة من الذرية تنفكّ شفرة هذا الجين؛ بمعنى تحويله إلى رسالة حمض RNA وسيطة، ثم توجه رسالة حمض RNA –بدورها– خلايـا العين لتكوين البروتين ذي الصبغة الحمـراء. وبالتالي تسمح بنشوء حشـرات ذات عيون حمراء في الجيـل التالي، وأي تعطيل لهذا الفيض من المعلومـات قد يشوش نقـل سمة العين الحمراء، فينتـج حشرات بعيون لا

لون لها.

اكتُشف أن هـذا الفيض أحادي الاتجاه للمعلومـات الوراثية (الحامض النـووي DNA، وحمض RNA، والبروتين) يتسم بأنـه عام بالنسبة لكل المتعضيـات الحية، مـن الجراثيم إلى الفطـر وذبابة الفاكهـة وحتى البشر. وفي منتصـف خمسينيات القرن العشرين اصطلح علماء الأحياء على هذا الاكتشاف بأنه (المبدأ المركزي) لعلم أحياء الجزيئات.

•••

أَبْـرَزُ قرنٍ مزدهـر بالاكتشافـات البيولوجية، بدءاً مـن اكتشاف مندل للجينـات في عام 1860، وانتهاءً بتحديد مونـود Monod لنسخة حمض RNA من الجينات في أواخر خمسينيات القرن العشرين؛ أَبْرَزَ أهمية عمل الخليـة العادية، بيـد أنه لم يسلط الضوء على عمل خليـة السرطان أو سبب السرطان، باستثناء حالتين محيرتين:

جـاءت الحالة الأولى من دراسات بشرية؛ فقد لاحـظ علماء الفيزياء في القرن التاسع عشر أن بعض أشكال السرطان، مثل سرطان الثدي والمبيض، يميل إلى أن يمتد في العائلات، وهذا في حد ذاته لا يثبت وجود سبباً وراثيّاً: العائلات لا تشترك في الجينـات فحسب، لكن في العادات والفيروسات والأغذيـة والتعرض للمـواد الكيميائيـة والسلوكيـات العصابية، وكلها عوامـل، في وقت أو آخر، متورطةٌ في كونها أسباباً للسرطان. لكن أحياناً مـا يكون تاريـخ العائلة ملفتاً لدرجة تجعل من غـير الممكن تجاهل السبب الوراثي (وبالتالي السبب الجيني).

في عام 1872 عالج هيلاريو دو جوفا Hilário de Gouvêa –وهو طبيب عيـون برازيلي يمارس مهنته في ريو– طفلاً صغيراً مصاباً بسرطان نادر في العـين يُسمى ورم أرومـي شبكي retinoblastoma بإزالـة العين جراحيّاً. ونجـا ذلك الطفل وكبر وتزوج امرأة ليس لديها تاريخ عائلي في الإصابة بالسرطـان. ثم أنجب الزوجان عدة أطفـال، وأُصيبت ابنتان منهما بنفس مرض والدهما في كلتا العينين، ووافتهما المنيّة. أورد دي جوفا هذه الحالة باعتبارها لغزاً محيراً، ولم يكن دي جوفا يملك لغة علم الوراثة، لكن بالنسبة للملاحظـين الذيـن أتوا مـن بعده أوحـت الحالة بوجـود عامل موروث (عاشَ) في الجينات وسبَّب السرطـان. إن مثل هذه الحالات كانت نادرةً جـدّاً، بحيث كان من الصعوبة بمكان اختبـارُ الفرضية تجريبيّاً، وتم تجاهل تقرير دي جوفا تماماً.

وقعت الحالـة الثانية التي أحـاط فيها العلماء بالسبـب المؤدي لحدوث السرطـان –تقريباً بإصابة النقطة المحوريـة للتسرطن– بعد عدة عقود من الحالة البرازيلية الغريبة. ففي العقد الأول من القرن العشرين لاحظ (توماس هنـت مورجـان) Thomas Hunt Morgan –اختصاصي علم وراثة ذبابة الفاكهـة في كولومبيـا– أن الحشـرات المتحولـة ظهرت مـن وقت لآخر داخـل مجموعة حشراته. وتعرف المتعضيات المتحولة في علم الأحياء بأنها متعضيـات تختلف عن العادية، فلاحظ مورجـان أن المجموعة الضخمة مـن الحشرات التـي لها أجنحة عادية قد تنجب مـن وقت لآخر (وحشاً) لـه أجنحة خشنة أو حواف ناتئة، واكتشف مورجان أن أشكال الطفرات هـذه كانت نتيجة تغيرات في الجينـات، وأن الطفرات يمكن أن تُحمل من

جيل للذي يليه.

لكن ما أسباب حدوث هذه التحولات أو الطفرات Mutations؟ في عام 1928 اكتشــف هرمان جوزيف مولــر Hermann Joseph Muller –وهو أحد تلامذة مورجان– أن الأشعة السينية يمكن أن تزيد بقدر شاسع معدل الطفــرة أو التحول في ذبابة الفاكهة.. وفي كولومبيــا أنتج مورجان ذباباً متحولاً بطريقة تلقائيــة (حينما ينسخ الحامض النووي DNA أثناء انقسام الخليــة، يولّد الخطــأ في النسخ من وقت لآخر تغيــيراً عرضيّاً في الجينات، وبالتالي يسبب الطفرات) ووجد مولر أن بوسعه التسريع في حدوث هذه الحالات. وعن طريق استخدام الأشعة السينية لقصف ذباب الفاكهة أدرك مولر أن بمقدوره إنتاج مئات الحشرات المتحولة خلال أشهر قليلة، أكثر مما أنتجه مورجان وزملاؤه باستخــدام برنامجهم للتربية واسعة النطاق خلال ما يقرب من عقدين.

أفضــى الرابط بين الأشعة السينية والتحــولات تقريباً بكل من مورجان ومولر إلى حافة إدراك جوهري بشأن السرطان، فقد كان من المعروف أن الإشعــاع يسبب السرطان. (تذكّر مرض اللوكيميا الذي أصيبت به ماري كــوري، وسرطــان اللسان لصنّاع ساعــات الراديوم). وطالمــا أن الأشعة السينيــة تسبب أيضــاً التحولات في جينــات ذبابة الفاكهــة، فهل يكون السرطــان مرض تحولات؟ وطالمــا أن التحولات هي تغيرات في الجينات، فهل تكون التغيرات الجينية (سبباً وحيداً) للسرطان؟

لــو كان (مولر) ومورجــان، التلميذ والمعلم، جَمَعَــا مهاراتهما العلمية الهائلة لكان بإمكانهما أن يجيبا عن هذا السؤال ويكشفا النقاب عن هذا

الرابط الجوهري بين التحـولات والسرطان، لكن بمجرد أن صارا زميلَيْنِ مقربَـيْنِ، أصبح التنافس بينهمـا محموماً. ونظـراً لأن مورجان أصبح مع تقدمـه في العمر مشاكساً وسريع الانفعـال ومتصلباً في الرأي، فقد رفض أن يقـرّ لمولر بنظريته عن التطفير إقـراراً كاملاً؛ إذ اعتبرها ملاحظةً مشتقةً مـن عمله بصورة كبيرة. وكان مولر بـدوره حساساً ولديه جنون عظمة، لـذا فقد شعر أن مورجان سرق أفكاره وصـار له نصيب غير مستحق من الفضـل. وفي عام 1932، وبعـد أن نقل معملـه إلى تكساس، توغل مولر ذات يـوم في غابة قريبة وابتلع أقراص نـوم في محاولة للانتحار، ورغم أنه نجـا من هذه المحاولة، لكنه ظل متلبسـاً بالقلق والاكتئاب وانحسر إنتاجه العلمي في السنوات التالية.

في المقابـل ظل مورجان متشائماً في عناد بشأن قيمة عمل ذبابة الفاكهة في فهـم الأمراض البشريـة. وفي عام 1933 حصل مورجـان على جائزة نوبـل في الفسيولوجيا (علـم وظائف الأعضاء) علـى عمله في وراثيات ذبابـة الفاكهة الـذي كان له تأثيرٌ كبـيرٌ (كما سيحصل مولـر على جائزة نوبل بعد ذلك بمفرده في 1946). لكنه كتب نقداً ذاتيّاً بشأن القيمة الطبية لعملـه: (الإسهـام الأهم على الإطلاق للطب الذي قدمـه علم الورثة هو –في رأيـي– إسهام فكري). وفي وقت ما بعد ذلـك في المستقبل، تخيل وجـود تقارب بين الطب والوراثة، وفكّـر متأملاً: (قد يريد الطبيب على الأرجح أن يستدعي أصدقاءه المشتغلين بالوراثة لأجل الاستشارة!).

لكن مثـل هذه (الاستشـارة) بدت غـير محتملة بالنسبـة لاختصاصيي الأورام في أربعينيـات القرن العشرين.. لقد تباطأ البحث عن سبب جيني

للسرطـان منذ بوفـري. وكان انقسـام الخليـة المرضي مرئيّـاً في النسيج السرطاني، لكن علماء الوراثة وعلماء الأجنة فشلوا في الإجابة عن السؤال الرئيسـ: ما أسباب انقسام الخلية وتحولها بشكل فجائي من عملية منظمة بشكل رائع إلى فوضى؟

وبصورة أعمق كان الفشل من نصيب نوع من الخيال البيولوجي، فلقد قفز عقـل بوفري بشكل أكروباتـي من قنفذ البحـر إلى السرطان، وعقل مورجـان من نبتات البـازلاء إلى ذبابـة الفاكهة. ويُعزى ذلـك جزئيّاً إلى أن علـم الأحياء نفسـه كان يقفز من متعضٍّ إلى آخـر، مكتشفاً مخططات خلويـة نظامية تسير بعمق عبر كل عالم الأحياء، لكن اتضح أن توسيع هذا المخطـط ليشمل الأمراض البشرية يعد مهمةً صعبـةً للغاية. وفي كولومبيا جمـع مورجان مجموعةً جيـدةً من ذباب الفاكهـة الضخمة (الوحوش)، لكن ما من واحدة منها شابهت –ولو من بعيد– المرض البشري الحقيقي. وبدت فكـرة أن الطبيب المعالج للسرطان قد يستدعـي صديقاً مختصّاً في علـم الوراثة، ليساعده على فهـم الفسيولوجيا المَرَضيـة للسرطان؛ بدت فكرةً مضحكةً.

سـوف يعود باحثو السرطـان إلى لغة الجينات والتحـولات مرةً أخرى في سبعينيـات القـرن العشرين، لكن الرحلة –رجوعـاً إلى هذه اللغة وإلى السبب (الوحيد) الحقيقي للسرطان– ستصبح رحلةً مربكةً عبر أرض علم الأحياء الجديد، وخمسين سنة أخرى.

تحت مصابيح الفيروسات

(أشياء طائرة مجهولة الهوية (UFO)، ورجال ثلج مقتاء، ووحش بحيرة لوخ نيس Loch Ness، والفيروسات المسببة للسرطان في البشر)

ميديكال وورلد نيوز

حول أربعة (أشياء غامضة) تناولها الكثيرون وذاع صيتها دون أن يراها أحد

Medical World News، 1974

قال اختصاصي الكيمياء الحيوية آرثر كورنبيرج Arthur Kornberg مازحاً ذات مرة: إن مبحث البيولوجيا في أيامه الأولى كان يعمل في الغالب كالرجل، في القصة الشهيرة التي أصبحت مضرباً للمثل، الذي كان يبحث باهتياج شديد عن مفاتيحه تحت مصباح في الشارع. وعندما يقوم أحد المارة بسؤال ذلك الرجل عما إذا كان قد أضاع مفاتيحه في ذلك المكان، يرد عليه بأنه في الحقيقة قد أضاعها في المنزل، إلا أنه يبحث عنها تحت المصباح لأن (الضوء تحته أشد سطوعاً).

في الفترة التي سبقت فجر علم البيولوجيا الحديث كان من الصعب جدّاً إجراء تجارب على الكائنات البيولوجية، وكان من غير الممكن توقُّع نتائج عمليات التلاعب البيولوجية، مما قيَّد العلماء كثيراً فيما يتعلق بالخيارات التجريبية، فكان يتم إجراء التجارب على النماذج الأكثر بساطةً من الكائنات الحية مثل ذباب الفاكهة، وقنافذ البحر، والبكتيريا، والفطريات المخاطية؛ نظراً لأن الضوء هناك يكون الأكثر سطوعاً.

وبالنسبة لبيولوجيا السرطان كان فيروس ساركوما روس Rous يمثل

تلـك العلامة المضيئة الوحيدة، فمن المُسلَّم به أن هذا الفيروس هو فيروس نادر يتسبب في حدوث مرض السرطان لدى أحد أنواع الدجاج[1]، لكنه كان الطريقـة الأكثر تأكيداً لإحداث سرطـان حقيقي لدى أحد الكائنات الحية.

وقـد أدرك باحثو مرض السرطان أن الأشعة السينية، والسُّخام، ودخان السجائـر، والأسبستوسـ كانت بمثابـة عوامل خطورة أكـثر شيوعاً فيما يتعلق بالسرطان الذي يصيب البشر، كما سمعوا بتلك الحالة الغريبة لأسرة برازيليـة بدت كما لو أنها كانت تحمل ورمـاً سرطانياً شبكياً في جيناتها. لكن القدرة على التلاعب بالسرطان في بيئة تجريبية ظلت خاصية تفرَّد بها فيروس رُوس، مما جعله يقف في منتصف مسرح الأحداث ويستحوذ على جميع الأضواء.

وقـد تعـززت جاذبية دراسـة فيروس رُوسـ بدرجة أكـبر بفضل القوة المذهلة لشخصية بيتون روس Peyton Rous، فقد اتسمت شخصية روس بالقـوة والقدرة علـى الإقناع والتصميم، الأمر الـذي جعل هناك ارتباطاً شبه أبوي بينه وبين فيروسه، ولم تكن لديه رغبة في الاستسلام إلى أية نظرية أخرى حول سبب المرض. وقد أقرَّ بأن اختصاصيي علم الأوبئة أظهروا أن عوامـل مسرطنة خارجية المنشأ كانـت مرتبطة بالسرطان (أظهرت دراسة دُول وهِيـل، المنشورة في عام 1950، بوضوح وجـود رابط بين التدخين

(1) في النهايـة سيتـم اكتشاف فيروسات أخرى مسببة للإصابـة بالسرطان، مثل الفيروس القِـرْدِيّ وفيروسة الورم الحُلَيمِيّ في عامي 1960 – 1983 على التوالي.

وزيــادة معدل الإصابة بسرطان الرئة)، لكن هــذا الأمر لم يقدم أي تفسير آلي لأسباب الإصابة بالسرطان، وقد شعر روس بأن الفيروسات كانت هي الجواب الوحيد.

وهكذا فبحلــول أوائل الخمسينيات من القــرن العشرين كان الباحثون في مرضى السرطان قد انقسموا إلى ثلاثــة معسكرات متناحرة. وقد زعم اختصاصيــو علــم الفيروســات بقيادة رُوس أن الفيروســات كانت هي المُسبِّبــة للسرطان، على الرغم من أنــه لم يتم كشف أي منها في الدراسات التــي أُجريت على البشر، في حين زعــم اختصاصيو علم الأوبئة من أمثال دُول Doll وهيــل Hill أنَّ موادَّ كيميائيةً خارجيةَ المنشأ كانت هي السبب في الإصابــة بالسرطــان، لكنهم لم يتمكنوا من تقديم تفســير آلي لنظريتهم أو نتائجهــم. أمــا المعسكر الثالــث –والذي مثله خلفاء تيــودور بوفيري Theodor Boveri– فقــد وقــف عند النقطــة الطرفية الأبعــد؛ فقد كانوا يمتلكــون أدلةً عَرَضيــةً ضعيفةً على أن جينات موجــودة داخل الخلية ربما تكون هــي المُسبِّب للسرطان. لكن لم تكن لديهــم البيانات البشرية القوية التــي يمتــاز بهــا اختصاصيو علــم الأوبئة، ولا الــرؤى التجريبيــة الرائعة التي لــدى اختصاصيي علم فيروسات الدواجــن. والعلم العظيم يبرز من تناقضــات عظيمة، وقد كان هناك صَــدْع يَشُقّ طريقَه عبر مركز بيولوجيا السرطان، وثمة أسئلة تفرض نفسها:

هل كان السبب وراء الإصابة بالسرطان لدى البشر عاملٌ مُعد؟ هل سبَّبته مادةٌ كيميائيةٌ خارجيةُ المنشأ؟ هل سبَّبه جين داخلي؟ كيف يمكنٍ أن تكون المجموعــات الثلاثة من العلماء قد قامت بفحص الفيل نفسه وعادت بمثل

هذه الآراء التي يشوبها اختلاف جذري حول التشريح الأساسي له؟

•••

في عام 1951 وصل اختصاصي علم فيروسات الشاب هُوارد تيمين Howard Temin –والذي كان حينها في منصب باحث ما بعد الدكتوراه– إلى معهد كاليفورنيا للتقنية في باسادينا بولاية كاليفورنيا الأمريكية، وذلك لدراسة وراثيات ذبابة الفاكهة. لكن تيمين، الذي اتسم بعدم الهدوء والقلق وبمُخيِّلته الواسعة، سرعان ما ملَّ دراسة ذبابة الفاكهة، فعمد إلى تغيير مجال تخصصه، واختار أن يدرس فيروس ساركوما رُوس في مختبر ريناتو دالبيتشو Renato Dulbecco. وكان دالبيتشو أرستوقراطيّاً من كالابريا –جنوب إيطاليا– اتسم بلطفه وأخلاقه الرفيعة للغاية، وقد أدار مختبره في معهد كالتيك Caltech عن بُعد بأسلوب يتسم بالتخفيف من السيطرة الإدارية إلى حدٍّ بعيد. وكان تيمين مُرشَّحاً مثاليّاً للعمل في هذا المختبر، فإذا كان دالبيتشو يريد الإدارة عن بُعد فإن تيمين كان يرغب في الاستقلالية. وقد وجد تيمين بيتاً في باسادينا مع العديد من العلماء الشباب الآخرين (والذين كان من بينهم جون كيرنز John Cairns، الذي كتب مقالاً بعد ذلك بعنوان (الحرب على السرطان War on Cancer نشره في مجلة ساينتيفيك أمريكان Scientific American) وأمضى وقته في طهي وجبات غير عادية في أوعية مشتركة، إلى جانب الحديث بشكل مستمر حول الألغاز البيولوجية خلال الأوقات المتأخرة من الليل.

وفي المختبر أيضاً كان تيمين يعمل على إعداد تجربة كان من المحتم أنها ستبوء بالفشل، فحتى أواخر الخمسينيات من القرن العشرين كان

يعـد فيروس ساركوما روس هو المسبِّب لأورام الدجاج الحي فقط. وأراد تيمن –الـذي كان يعمل مع هاري روبين– أن يدرس كيفية قيام الفيروس بتحويـل الخلايـا الطبيعية إلى خلايا سرطانية. ولعمـل ذلك احتاج الاثنان إلى نظام مُبسَّط إلى حد كبير؛ نظام خالٍ من الدجاج ومن الأورام ومشابه للبكتيريا في طبق بتري. وهكذا فقد تصور تيمين إمكانية خلق سرطان في طبـق بتري، وقد نجح في تحقيق هذا الأمر في عام 1958، وهو العام السابع لـه في مختبر دالبيتشو؛ حيث أضاف فيروسـ ساركوما روس إلى طبقة من الخلايا الطبيعية في طبـق بتري. وقد حفزت العدوى التي التقطتها الخلايا نموهـا بشكل خارج عن السيطرة، مما أجبرهـا على تشكيل تلال مشوهة الشـكل، ضئيلة الحجم تحتوي مئات من الخلايـا التي سماها تيمين بالبُؤَر (جمـع بُـؤرَة). ويرى تيمين أن هـذه البُؤَر تُمثّل سرطانـاً مُقطَّراً في شكله الأساسي الأولِّي: خلايا تنمو دون توقف وبشكل خارج عن السيطرة، أو انقسام فتيلي باثولوجي pathological mitosis.

لقـد كانت القوة الدافعة الهائلة لمُخيِّلـة تيمين هي ما سمح له بالنظر إلى كومة ضئيلة من الخلايا وإعادة تخيُّلها كالجوهر لمرض نظامي منتشر يفتك بالبشر. لكـن كان لدى تيمين اعتقادٌ بأن الخليـة، وتفاعلها مع الفيروس، تمتلك جميـع المكونات البيولوجيـة الضرورية لدفع العمليـة الخبيثة، لقد خرج العفريت من قمقم الكائن الحي.

يستطيـع تيمين الآن استخـدام فيروسه الذي نمَّاه في طبق من أجل إجراء تجـارب كان مـن شبـه المستحيـل إجراؤها علـى حيوانـات كاملة، وقد تمخَّضـت عن إحدى تجاربـه الأولية –التي أجراهـا باستخدام هذا النظام

في عــام –1959 نتيجةً غير متوقعــة، فالفيروسات في العادة تصيب الخلايا بالعدوى، وتنتج المزيد من الفيروسات، فتُعدي المزيد من الخلايا، لكن هذا يحــدث دون أن تؤثر بشكل مباشر على التركيبــة الوراثية للخلية (DNA الدنا).

وعلى سبيل المثال، يُصيب فيروس الإنفلونزا خلايا الرئة بالعدوى، فينتج المزيــد من فيروسات الإنفلونزا دون تــرك بصمة دائمة على جيناتنا؛ إذ إنه مــع التخلُّص من هــذا الفيروس يعود (الدنا) الخاص بنــا إلى سابق عهده، لكن فيروس ساركوما روس تصرَّف بشكل مختلف؛ فما أن أصاب الخلايا بالعدوى، نجده وقــد ارتبط بـ (دنا) DNA الخلية ارتباطاً ماديّاً، وبهذا غيَّر مــن التركيب الجينــي أو الجينوم الخاص بها. وقد كتــب تيمين يقول: (إن الفيروس، بالمعنى التركيبي والوظيفي، يصير جزءاً من جينوم الخلية).[1]

وقد حيرت الملاحظة، التــي مفادها: أن نسخة (دنا) DNA من جينات الفيروســ يمكــن أن تربط نفسهــا تركيبيّــاً بجينات خليــة؛ حيرت تيمين ودالبيتشــو، وأثــارت مشكلة مفاهيميــة أكثر غموضاً، ففــي الفيروسات تكون الجينات محمولةً في شكل الحمض النووي الريبوزي RNA الوسيط، حتى إن بعض الفيروسات قد تستغني عن نسخة الجينات الأصلية الخاصة بالدنــا، وتحتفظ بجيناتها في شكل (الرنا) RNA الذي تتم ترجمته مباشرةً إلى بروتينات فيروسية ما أن يصيب الفيروس إحدى الخلايا.

(1) كان تصريــح تيمــين هــذا تخمينيّاً، لكنه حمل حسّــاً بيولوجيّاً لا يُخطئ، ولــن يتم التوصل إلى دليــل رسمي على الارتباط التركيبي بين جينات فيروس ساركوما روس والجينوم الخاص بالخلية إلا بعد ذلك بسنوات.

وقد عرف تيمين –من خلال أبحاث قام بإجرائها باحثون آخرون– أن فيروس ساركوما روس هو أحد فيروسات (الرنا) تلك، لكن إذا بدأت جينات الفيروسات في صورة (رنا)، فكيف يمكن أن تتحوَّل نسخة من جيناته إلى (دنا)؟

إن العقيدة المركزية لعلم البيولوجيا تمنع مثل هذا التحوُّل؛ إذ تفترض هذه العقيدة أن المعلومات البيولوجية ترتحل فقط عبر طريق ذي اتجاه واحد من (الدنا) إلى (الرنا) إلى البروتينات، وهو ما دفع تيمين للتساؤل متعجباً من كيفية انقلاب (الرنا) بحركة بهلوانية ليصنع نسخة (دنا) من نفسه سائراً في الاتجاه الخطأ عبر الطريق الأحادي الاتجاه للمعلومات البيولوجية!!

أصبحت لدى تيمين ثقةٌ عمياءُ في أنه في حال عدم توافق البيانات مع العقيدة، فإن العقيدة –لا البيانات– تحتاج إلى تغييرها، وقد افترض أن فيروس ساركوما روس كان يحمل خاصيةً مميزةً، وهي خاصية لم يوجد لها مثيلٌ من قبل في أي كائن حي آخر؛ ألا وهي قدرته على إعادة تحويل (الرنا) إلى (الدنا).

ويُعرَف تحوُّل الدنا إلى رنا في الخلايا العادية بالاستنساخ transcription، ولهذا فإنه لا بد أن ذلك الفيروس (أو الخلية المصابة بالعدوى) كان يتمتع بالقدرة العكسية؛ ألا وهي الانتساخ العكسي reverse transcription.

ويسترجع اختصاصي علم الفيروسات مايكل بيشوب Michael Bishop هذا الأمر بعد مرور 25 عاماً عليه قائلاً: (كانت لدى تيمين فكرةٌ غامضةٌ عن هذا الأمر، لكن دليله كان ظرفيّاً وهشّاً لدرجة لم يكن في استطاعته معها إقناع أي شخص بفكرته؛ إذ إن هذه الفرضية لم تجلب له

سوى السخرية منه والحزن).

•••

في البداية لم يكن بإمكان تيمين أن يقنع نفسه، وقد أعدَّ عرْضاً جريئاً لكنه كان بحاجة إلى دليل، فعقد تيمين العزم على إيجاد دليل تجريبي على صحة كلامه، وقام بنقل مختبره إلى مختبر ماكاردل McArdle بولاية ويسكونسن عام 1960، وكانت ماديسون Madison مكاناً متجمداً بعيداً منعزلاً على الصعيديْنِ الجغرافي والفكري، وذلك على خلاف معهد كاليفورنيا للتكنولوجيا، لكنها كانت مناسبةً بالنسبة لتيمين؛ حيث كان في حاجة إلى الهدوء في وقت كان يقف فيه –دون أن يعي ذلك– عند حافة ثورة جزيئية. وكان تيمين يخطط خلال سيره اليومي عبر ممشى ليكشور Lakeshore path، المُغطَّى بثلج سميك، لإجراء تجارب بهدف الوصول إلى دليل يثبت هذا التدفق العكسي للبيانات من الرنا RNA إلى الدنا DNA.

إن الفكرة ذاتها كانت تجعله يقْشَعِرّ؛ إذ إنها كانت تعني أن جزيئاً Molecule يمكنه كتابة التاريخ رجوعاً إلى الخلف، وأن يعكس التدفق الذي لا يهدأ للمعلومات البيولوجية نحو الأمام محولاً إياه إلى الخلف. ولإثبات وجود مثل هذه العملية، يحتاج تيمين إلى أن يعزل في أنبوبة اختبار الإنزيم الفيروسي الذي يمكنه عكس عملية الانتساخ، وأن يثبت أنه قادرٌ على صنع نسخة دنا DNA من الرنا RNA. وفي سعيه لعزل هذا الإنزيم خلال الستينيات من القرن العشرين، عيَّن تيمين باحثَ مَا بعد الدكتوراه يابانيّاً يُسمَّى بساتوشي ميزوتاني Satoshi Mizutani، وكانت مهمة ميزوتاني

تتمثل في تنقية إنزيم الانتساخ العكسي هذا من خلايا مصابة بالفيروس.

كان عمل ميزوتاني بمثابة كارثة؛ إذ يسترجع أحد الزملاء قائلاً: (إنه لم يكن اختصاصي بيولوجيا خلية في الأساس، وقد لوَّث الخلايا، ونقل العدوى إلى المزارع، وأنمى كرات من الفطر في أطباق بتري، ونتيجة لشعوره بالإحباط، عمد تيمين إلى نقل ميزوتاني إلى مشروع لا يشتمل على وجود خلايا على الإطلاق. وإذا لم يكن بمقدور ميزوتاني التلاعب بالخلايا، فإنه يمكنه أن يحاول تنقية الإنزيم من المستخلصات الكيميائية المأخوذة من الخلايا المصابة بالفيروس، وقد توافقت هذه الخطوة مع المهارات الطبيعية لميزوتاني؛ حيث إنه كان كيميائيّاً موهوباً إلى حدٍّ بعيد، فبين عشية وضحاها التقط نشاطاً إنزيميّاً متقلباً ضعيفاً في الخلاصات الخلوية لفيروس روس، والذي كان قادراً على تحويل الرنا RNA إلى دنا DNA.

وعندما أضاف الرنا RNAإلى هذه الخلاصة الخلوية، كان بإمكانه (مشاهدة) الإنزيم وهو يصنع نسخة دنا RNA؛ أي وهو يعكس عملية الانتساخ، وبهذا يكون تيمين قد حصل على الدليل الذي يحتاج إليه، ولم يكن فيروس ساركوما روس فيروساً عاديّاً؛ إذ إنه كان في مقدوره كتابة المعلومات الوراثية بصورة عكسية، حيث كان فيروساً قهقريّاً retrovirus.[1]

وفي معهد ماساتشوسيتس للتكنولوجيا MIT في بوسطن، التقط

(1) قام اختصاصيو علم الفيروسات بسك مصطلح الفيروس القهقري فيما بعد.

اختصاصـي فيروسات شاب آخر وهو ديفيد بالتيمور David Baltimore إشارة على نشاط لتحويل الرنا RNA إلى دنا DNA لكن في فيروس قهقري مختلـف، وقد قابـل بالتيمـور –الذي اتسـم بالذكاء والاندفـاع ووحدة الهـدف– هوارد تيمين خلال الأربعينيات من القرن العشرين في المعسكر الصيفي للعلوم في مِين Maine، حيث كان تيمين يعمل كمساعد تدريس، وبالتيمور كطالب، ونشأت بينهما علاقة صداقة. وقد افترقا بعد ذلك لمدة عقد من الزمان، لكن مساراتهما الفكرية ظلت تتلاقى، وبينما كان تيمين يعمل على استكشاف الانتساخ العكسي لدى فيروس ساركوما روس في ماديسـون، شرع بالتيمور في جمع الأدلة علـى أن فيروسه القهقري كان يمتلـك هو الآخـر إنزيماً يمكنه تحويل الرنـا RNA إلى دنا DNA. وكان هو الآخر على بعد خطوات من التمكن من عزل هذا الإنزيم.

في ظهـيرة يوم 27 مايو 1970، وبعد مـرور بضعة أسابيع على اكتشاف تيمـين دليلا أوليّاً علـى وجود الإنزيم الذي يقوم بتحويـل الرنا إلى دنا في مختبره؛ استقل الطائرة المتوجهة إلى هيوستن لعرض عمله في المؤتمر الدولي العاشـر لمرضـ السرطـان. وفي صباح اليـوم التالي مشى تيمـين إلى مبنى الاجتماعات، الذي كان يبدو على شكل كهف، في مركز هيوستن المدني، وكان خطـاب تيمين تحت عنوان: (دور الدنا في انتساخ فيروسات الرنا) The Role of DNA in the Replication of RNA Viruses، وهـو عنوان تم التلطيف مـن وقعه عن عمد، وكانت الجلسة قصـيرةً لم تتجاوز خمس عشـرة دقيقة، وقد امتلأت الحجرة في الأسـاس باختصاصيي الفيروسات المُسبِّبة للأورام، وكان العديد منهم قد بدأ يغلبه النعاس بالفعل.

لكن ما أن بدأ تيمين في الكشف عما توصل إليه من نتائج، دفعت أهمية حديثه مستمعيه إلى الانتبـاه واليقظة، وكما يسترجع أحد الباحثين الأمر: (كان كل شـيء يبدو ظاهريّـاً عبارة عن كيمياء حيوية جافـة للغاية.. فقد تحـدث تيمـين باطِّراده المعتاد وبنبرتـه الحادة دون أن يقـدم أي دليل على الإثارة).

بيد أن أهمية هذا العمـل تبلورت بروزاً من هذا الاطّراد الرتيب الجاف حول موضوعات كيميائية حيوية؛ إذ إن حديث تيمن لم يكن مجرد حديث عـن فيروسات، لكنه كان يعمل بصورة منهجية على تقويض أحد المبادئ الأساسيـة لعلم البيولوجيـا. وشعر مستمعوه بالهـدوء والراحة، كما ساد القاعة هدوء مشوب بالدهشة في الوقت الذي وصل فيه تيمين إلى منتصف حديثه، وكان العلماء الجالسون بين الحضور يدونون الملاحظات بحماس شديد مالئين صفحة بعد أخرى بكتابات مقتضبة منجزة بغير عناية.

ويسترجـع تيمين مـا حدث قائلاً: (بمجـرد خروجنا مـن الحجرة كان بالإمكان مشاهدة الأشخاص يتحدثون باستخدام الهواتف، حيث اتصل أشخاصـ بآخرين في مختبراتهم)؛ إذ لم يـترك إعلان تيمين عن أنه قد حدَّد النشـاط الإنزيمي -الـذي طال السعي مـن أجل التوصل إليـه في الخلايا المصابـة بالفيروس- مجالاً للشك في النظريـة، فيمكن أن يقوم الرنا RNA بتوليـد دنـاDNA ، كما يمكن أن يصبـح جينوم أحـد الفيروسات المسببة للسرطان جزءاً ماديّاً من جينات إحدى الخلايا.

وقـد عاد تيمـين إلى ماديسون في صبـاح اليوم التالي ليجـد مختبره وقد غمرتـه الرسائل الهاتفية، والتي كانت أكثرهـا استعجالاً هي تلك الرسالة

الــواردة مــن ديفيد بالتيمور، والــذي كان قد استشفَّ فكــرةً غامضةً من أخبار خطاب تيمين في المؤتمر، وقد أعاد تيمين الاتصال به:

بالتيمور: (أنت تعرف أن هناك (إنزيماً) في جزيئات الفيروس).

تيمين: (أعرف ذلك).

وقد صُعِقَ بالتيمور -الذي كان قد أبقى عمله تحت درجة كبيرة للغاية من السرية- لسماع هذا الأمر قائلاً: (كيف عرفت هذا؟).. (لقد وجدناه).

كان بالتميــور قد عــثر عليه أيضاً؛ حيث تعرف هــو الآخر على النشاط الإنزيمــي المُحوِّل الدنــا DNA إلى رنا RNA من جزيئــات الفيروس. وقد توصــل كل من المختبرين اللذين كان يعمل كل منهما بمعزل عن الآخر إلى النتيجــة ذاتها، وقد أسرع كل من تيمــين وبالتيمور إلى نشر ملاحظاتهما، وظهــر تقريراهما المتماثلان أحدهما خلــف الآخر في مجلة نيتشر Nature العلمية في صيف عام 1970.

وقد اقترح كل من تيمين وبالتيمور في ورقتيهما البحثيتين نظريةً جذريةً جديــدةً حول دورة حياة الفيروسات القهقريــة؛ حيث افترضا أن جينات الفيروســات القهقريــة توجد في شكل رنا RNA خــارج الخلايا، وعندما تقوم فيروسات الرنا RNA هذه بإصابة الخلايا بالعدوى، فإنها تقوم بعمل نسخــة دنا DNA من جيناتها، وتربط هذه النسخة بجينات الخلية، وتقوم نسخــة الدنــا DNA هذه -التي تُعرَف بطليعة الفيروســ- بعمل نسخ رنا RNA من نفسها، ثم يعاد توليد الفيروس من جديد -مثل العنقاء- ليشكل فيروسات جديــدة، وهكذا فإن الفيروس يتحول مــن حالة إلى أخرى في حركــة مكوكية؛ حيــث ينشأ من الجينــوم الخلوي ويتداعــى ثانية من رنا

RNA إلى دنـا DNA إلى رنـا RNA ومن رنـا RNA إلى دنا DNA إلى رنا RNA، وهكذا إلى ما لا نهاية.

•••

لقـد تبنى علمـاء مرض السرطان نظريـة تيمين على الفـور كتفسير آلي محتمل لمرض السرطان، بينما تجاهلهـا اختصاصيو علـم الأورام إلى حدٍّ بعيـد في بادرة تؤكد حالة الفصـام التي سادت الموقف خلال تلك الفترة. لقـد كان العرض الذي قدمه تيمين في هيوسـتن جزءاً من اجتماع سنوي ضخـم حول مرض السرطـان، وقد استقل كل من فاربـر Farber وفراي Frei الطائـرة من بوسطن لحضوره. لكن هذا المؤتمـر جسَّد الفصل الذي يكاد يكون مـن غير الممكن تخطيه بين علاج السرطـان وعلم السرطان. وقد جـرت مناقشة العـلاج الكيميائي والجراحة في إحـدى الحجرات، وتمـت مناقشة التسرطن الفيروسي في أخرى، وقد بدا الأمر كما لو أنه قد تم تشييـد فاصل مغلق عبر منتصف عالم السرطان، بحيث يكون (المُسبِّب) في أحد الجانبين و(العلاج) في الجانب الآخر. ولم يتنقل بين هذين العالمين المنعزلـين سوى عدد قليل من العلماء واختصاصيي علم الأورام السريري، وقـد عاد كل مـن فراي وفاربر إلى بوسطـن دون أي تغيير يذكر في مسار أفكارهما حول كيفية علاج السرطان.

لكن بالنسبة لبعض العلماء ممن حضروا المؤتمر، فإن عمل تيمين عند دفعه إلى نهايتـه المنطقية يقترح تفسيراً آليّـاً قويّاً لمرض السرطان، وبالتالي مساراً واضـحَ المعالمِ نحـو التوصل لعلاج لـه. وقد سمع سـول شبيجلمان Sol Spiegelman، وهـو اختصاصـي فيروسات من جامعـة كولومبيا، اشتهر

بحماسه الشديد الذي يتسبب في إشعال الحرائق في مختبره وطاقته الهائلة؛ سمــع حديث تيمــين، وقام على الفور ببناء نظرية بــارزة منه، وهي نظرية شديــدة المنطقيــة، لدرجة أن شبيجلمــان يكاد يكون بإمكانــه استحضار حقيقــة منها. وقد اقترح تيمين أن فيروس رنا RNA يمكنه أن يدخل خلية، وأن يصنــع نسخة دنــا RNA من جيناته، وأن يربــط نفسه بجينوم الخلية، وكان شبيجلمان مقتنعاً بأن هذه الآلية يمكنها –عبر آلية غير معروفة بعد– أن تنشِّــط جيناً فيروسيّاً، ويجــب أن يقوم ذلك الجين الذي جرى تنشيطه بتحفيــز الخلية المصابة بالعدوى على التكاثر، مطلقــاً بذلك انقساماً فتيليّاً باثولوجيّاً؛ ألا وهو السرطان.

لقــد كان هذا الشرح جذاباً للغاية، وسيتم دمــج نظرية روس الفيروسية حول منشــأ السرطان مع نظرية بوفيري الخاصــة بالجينات الداخلية. وقد أوضــح تيمــين أن الفيروس يمكن أن يصبــح عنصراً داخلــيَّ المنشأ مرتبطاً بجينــات الخليــة، وهكذا فــإن انحرافاً داخلــيَّ المنشأ وعــدوى خارجية المنشــأ سيكونــان مسؤولين عــن الإصابة بالسرطــان. ويسترجع روبرت واينبــيرج Robert Weinberg –اختصاصــي بيولوجيــا السرطــان في معهــد ماساتشوسيتس للتكنولوجيا– ما حدث قائــلاً: (لم يستغرق تحوُّل شبيجلمــان إلى العقيدة الجديــدة (لفيروسات السرطان) ســوى دقائق؛ إذ عــاد إلى مختبره في جامعة كولومبيا بمدينة نيويورك في اليوم التالي (لخطاب تيمين)، وقام بتكرار ذلك البحث).

سابــق شبيجلمان الزمن لإثبات أن الفيروســات القهقرية كانت السبب وراء الإصابــة بالفيروسات لــدى البشر، ويسترجع واينبــيرج ذلك قائلاً:

(لقد أصبح هذا الأمر شغله الشاغل). وسرعان ما آتت هذه الهواجس ثمارها؛ فبالنسبة لخطة العمل الخاصة بشبيجلمان، كان يحتاج لإثبات أن السرطانات البشرية لها جينات فيروسات قهقرية مخبأة بداخلها، وفي إطار عمله السريع والجاد عثر شبيجلمان على آثار فيروسات قهقرية في سرطانات ابيضاض الدم، والثدي، والأورام اللمْفيّة، والساركومات، وأورام المخ، والأورام الميلانينية البشرية؛ حيث وجد هذه الآثار في جميع السرطانات البشرية التي قام بفحصها تقريباً. وسرعان ما تم إنعاش البرنامج الخاص لفيروسات السرطان، الذي دُشِّن في الخمسينيات من القرن العشرين للبحث عن فيروسات السرطانات البشرية. وكان هذا البرنامج يحتضر على مدار عقدين من الزمان، وفي نهاية المطاف كانت توجد آلاف الفيروسات المسببة للسرطان، والتي اكتُشفت بعد فترة من الزمن، وقد انهمر المال على مختبر شبيجلمان من خزائن البرنامج الخاص لفيروسات السرطان، حيث إنه كان بمثابة هوس مشترك على نحو مثالي بين كلا الطرفين؛ إذ غذّت أموال بلا حصر حماساً بلا حدود والعكس صحيح، فكلما بحث شبيجلمان عن فيروسات قهقرية في الخلايا السرطانية، زاد عثوره على مثل هذه الفيروسات، وزاد المال المرسل إليه.

لكن تبيَّن في نهاية المطاف أن الجهود التي بذلها شبيجلمان كانت معيبةً من حيث المنهجية المتبعة؛ ففي سعيه المحموم لاكتشاف فيروسات قهقرية في الفيروسات البشرية، دفع شبيجلمان الاختبار المستخدم في اكتشاف الفيروسات بشدة، لدرجة أنه رأى فيروسات أو آثار فيروسات لم تكن موجودةً. وعندما حاولت مختبرات أخرى في جميع أنحاء الدولة تكرار

هــذا الاختبــار في أواســط السبعينيات من القــرن العشريــن، لم تُكتشَف فيروســات شبيجلمــان في أي مكان، كما تبــيَّن أن سرطانــاً بشريّاً واحداً –وهــو نــوع نادر مــن ابيضاض الــدم مستوطــن في بعض أجــزاء البحر الكاريبــي– كان ناتجاً عن فيروس بشــري قهقري. وكتب واينبيرج يقول: (تسلل الفيروس البشري الذي كانت الآمال متعلقةً عليه مبتعداً في غياهب الظلمــات، ولم تنجح مئــات الملايين من الدولارات التــي أنفقها البرنامج الخاصــ للسرطانات الفيروسية من جعله يصير حقيقةً، ولم يغادر الصاروخ منصة الإطلاق مطلقاً، حيث ظل هذا المسعى مكبلاً مكانه).

لقــد كان حَدَس شبيجلمان فيمــا يتعلق بالفيروســات القهقرية البشرية نصــف صحيح ونصف خاطئ؛ إذ إنه كان يبحث عن النوع الصحيح من الفيروسات، لكن في النوع الخاطئ من الخلايا، وسوف يتبيَّن أن الفيروس القهقــري هو المُسبِّب لمرض مختلف وليس السرطان. وقد تُوفِّي سبيجلمان في عــام 1983 من جرّاء الإصابة بسرطــان البنكرياس، وذلك بعد أن كان قــد سمع بمرض غريب ينشأ فيما بين الرجــال المِثليين جنسيّاً والأشخاص الذين يخضعون لعمليات نقل دم في كل من نيويورك وسان فرانسيسكو، وبعد عام واحد من وفاة سُول شبيجلمان في نيويورك، جرى أخيراً تحديد سبب ذلك المرضــ؛ إذ إنه كان فيروساً قهقريّاً بشريّاً يُعْرَف بفيروس العوز المناعي البشري ((HIV.

البحث عن الجين سارك

(كما تعرف أن البوجوم Boojum **يناسب حيوان السنارك** Snark.

لويس كارول[1]
Lewis Carroll

لقد ضـلّ سُول شبيجلمـان Sol Spiegelman طريقه على نحو ميئوس منـه خلال بحثه عـن الفيروسات المسببـة للسرطان لـدى البشر، وكانت مشكلتـه تتعلق بالأعراض؛ حيث اعتمد علـم بيولوجيا السرطان والمعهد القومي للسرطان والبرنامج الخاص للسرطانات الفيروسية المستهدف على وجود فيروسات قهقرية مُسبِّبـة للسرطانات البشرية في أوائل السبعينيات من القـرن العشرين، لدرجة أنه عندما لم يجدوا هذه الفيروسات بدوا كما لو أنهم فقـدوا جزءاً أساسيّاً من هويتهم. فإذا لم تكن الفيروسات القهقرية المسببة للسرطانات البشرية موجودة، فلا بد أن آليةً غريبةً أخرى قد سبَّبت الفيروسـات البشرية، وبعد أن تأرجح البنـدول بشكل حاد نحو الاعتقاد بأن عدوى فيروسية هي المُسبِّب للسرطان، نجده وقد عاود التأرجح بنفس الحدة بعيداً عن هذا الاعتقاد.

كمـا استبعـد تيمين هو الآخـر فكرة كـون الفيروسـات القهقرية هي العوامل المُسبِّبـة للإصابة بالسرطان لدى البشر بحلول أواسط السبعينيات

(1) لويس كارول الاسم الحقيقي (تشارلز لوث ويدج دودجسون) (1832 – 1898) مؤلف بريطاني الجنسية، أحد أشهر مؤلفاته (أليس من بلاد العجائب) إضافة إلى أشهر قصائده صيد السنارك وهو حيوان خيالي ابتدعة لويس كارول في قصيدته. والبوجوم نوعية خاصة من السنارك

من القرن العشرين، وقد أدَّى اكتشافه للانتساخ العكسي بالتأكيد إلى قلب عقيـدة بيولوجيا الخلية، لكنـه لم يغير فهمنا لعمليـة التسرطن تماماً؛ حيث توصل تيمين إلى أن الجينات الفيروسية يمكنها أن ترتبط بالجينات الخلوية، لكن هذا لم يفسر كيفية تسبب الفيروسات في الإصابة بالسرطان.

ونظراً لمواجهته تناقضاً آخر بين النظرية وما حصل عليه من بيانات، قدم تيمين حَدَسًا جريئاً آخر يرتكز مرةً أخرى على دليل ضعيف وهش للغاية؛ إذ يقول تيمين إن شبيجلمان وصائدي الفيروسات القهقرية قد خلطوا بين الصورة التمثيلية والحقيقة، وبين الرسول والرسالة؛ حيث يستطيع فيروس ساركومـا روس أن يسبب السرطـان عبر إدخال جين فيروسي في الخلايا. وقد أثبت هذا الأمر أن التحولات الجينية يمكنها أن تسبب السرطان، لكن تيمـين يفترض أن التحولات الجينية ليست بحاجـة إلى أن تنشأ بالضرورة في أحـد الفيروسات، فما قام بـه الفيروس هو أنه أحضر الرسالة إلى داخل الخلية. ونحن في حاجـة إلى تحديد هذه الرسالة المتهمة بأنها المسؤولة عن إحـداث الإصابة وليس الرسول؛ لفهم كيفية نشوء السرطان. وهكذا فقد توجَّب على صائدي الفيروسات السرطانية العودة مرةً أخرى إلى فيروسهم المُسلَّـط عليه الضوء، حاملين معهم هـذه المرة تساؤلاتٍ جديدةً: ما الجين الفيروسي الذي أطلق الانقسام الفتيلي mitosis المَرَضيَّ لدى الخلايا؟ وما علاقة ذلك الجين بطفرة داخلية في الخلية؟

شرع العديد من المختبرات في استهداف ذلك الجين في أوائل السبعينيات مـن القرن العشرين، ومـن المصادفة أن جينوم فيروس ساركوما رُوس لا يتضمـن سوى أربعـة جينات. احتضنت كاليفورنيـا بحلول ذلك الوقت

أبحاث الفيروسات السرطانية، وهناك قـام اختصاصيو علم الفيروسات: ستيف مارتِن Steve Martin، وبيتر فُوجت Peter Vogt، وبيتر دويسبيرج Peter Duesberg بإعـداد أشكال طافرة من فيروس روس، والتي نسخت نفسها بصورة طبيعية، لكن دون أن يكون في مقدورها إنتاج أورام، وهو مـا يشير إلى تعطيل عمـل الجين المُسبِّب للورم. وعـبْر تحليل الجينات التي جـرى تعديلها في هـذه الفيروسـات الطافرة، نجحت هـذه المجموعات أخـيراً في تحديـد مَكمن القـدرة المسببة للسرطان لـدى فيروس ساركوما وصولاً إلى جين واحد في هذا الفيروس، وقد سمي هذا الجين sarc (تُنطَق سارك)، وهي تصغير لكلمة ساركوما sarcoma.

وهكـذا فقد كان (سارك) هـو الإجابة على أُحجية تيمـين؛ إذ إنه كان بمثابـة (الرسالة) المُسبِّبة للسرطان المحمولة من قبل فيروس ساركوما رُوس RSV، وقـد أبطل كل من فوجـت ودويسبيرج عمل سارك من الفيروس، وأظهـرا أن الفيروس الخالي منه لن يكـون في إمكانه تحفيز تكاثر الخلية أو أن يسبب تحوُّلها.

وقـد خمَّنـا أن سـارك كان عبارة عن نـوع ما من جين مُشـوَّه الشكل يكتسبـه فيروس ساركوما رُوس خـلال تطوره، ويتـم إدخاله إلى الخلايا الطبيعيـة، وقد جـرت تسميته بالجين الورميّ[1]، وهـو جين قادر على أن يُسبِّب السرطان.

(1) تم سـكّ مصطلح الجين الورمي في وقت سابق مـن قبل اثنين من العلماء العاملين في المعهد القومي للسرطان، وهما روبرت هوبيـنر Robert Huebner وجـورج تـودارو George Todaro، في عام 1969 على الرغم مـن اعتماده على أدلة ضعيفة.

وقـد ألقـى اكتشاف –عُرف بطريـق الصدفة في مختـبر راي إريكسون Ray Ericson بجامعـة كولـورادو University of Colorado –مزيداً من الضـوء علـى وظيفة (سـارك).. كان إريكسون طالـب دراسات عليا في ماديسون خلال أوائل الستينيات من القرن العشرين عندما اكتشف تيمين الفيروسـات القهقريـة، وقد تابع إريكسون عمليـة اكتشاف الجين سارك في كاليفورنيـا، كما شغلت وظيفة (سارك) باله وتفكيره منذ ذلك الحين. وشرع إريكسون في العام 1977 في العمل مع مارك كوليت Mark Collett وجوان بـروج Joan Brugge على اكتشاف وظيفـة سارك، وكان نتيجة بحثـه هذا أن اكتشف أن سارك جين غير عادي؛ حيث كان يحمل شيفرة بروتين تمثل الوظيفة الأبرز له في تعديل تركيب البروتينات الأخرى عبر ربط مادة كيميائيـة صغيرة –وهي مجموعة فوسفات– بهذه البروتينات. وكان عملـه في الأساس لعبةً معقدةً، قوامها وضع علامـات على الجزيئات[1]. وفي الحقيقـة فقد وجد العلماء عـدداً من البروتينـات المشابهة في الخلايا الطبيعيـة، وهي عبـارة عن إنزيمـات تقوم بربـط مجموعـات الفوسفات بالبروتينـات الأخـرى، وأُطلق على هذه الإنزيمات اسـم (الإنزيم كيناز). وسرعان ما اكتُشِفَ أنها تعمل كمفاتيح تحويل رئيسة جزيئية داخل الخلية؛ حيـث إن إرفاق مجموعـة فوسفات بأحد البروتينـات كان يعمل كمفتاح التحويل (تشغيل)، والذي كان ينشِّط عمل البروتين. ويقوم إنزيم كيناز في

(1) اكتشـف أيضـاً آرت ليفنسـون Art Levinson –الذي كان يعمـل في مختبر مايك بيشـوب Mike Bishop بجامعة كاليفورنيا في سان فرانسيسكو– هذا النشاط المُفسْفِر، وسوف نعود إلى اكتشاف ليفينسون في صفحات لاحقة.

الغالب (بتشغيل) إنزيم كيناز آخر، والذي يقوم بدوره (بتشغيل) إنزيم كيناز ثالث، وهكذا دواليك، ويتم تضخيم الإشارة عند كل مرحلة من التفاعل المتسلسل حتى يتم إلقاء العديد من هذه المفاتيح التحويلية الجزيئية في مواضع (التشغيل) الخاصة بها. وتؤدي مُحصِّلة عمل العديد من هذه المفاتيح التحويلية المُنشَّطَة إلى إنتاج إشارة داخلية قوية لخلية ما حتى تقوم بتغيير (حالتها)؛ بحيث تنتقل على سبيل المثال من حالة عدم الانقسام إلى حالة الانقسام.

لقد كان الجين (سارك) عبارة عن نمط أولي لإنزيم كيناز رغم أن كيناز مفرط النشاط، وكان البروتين المنتج على جين سارك الفيروسي قويّاً ونشطاً للغاية، لدرجة أنه كان يُفسْفِر أي شيء وكل شيء حوله، بما في ذلك العديد من البروتينات المهمة في داخل الخلية. وكان سارك يعمل عبر إطلاق وابل غير متمايز من عمليات الفسفرة مُلقياً بذلك العشرات من المفاتيح التحويلية الجزيئية (التشغيلية). وفي حالة سارك، طالت سلسلة البروتينات المُنشَّطة في نهاية المطاف البروتينات التي تتحكم في عملية الانقسام الخلوي، وهكذا فقد حفّز سارك بقوة الخلية على تغيير حالتها من عدم الانقسام إلى الانقسام، وهو ما جعل –في النهاية– عملية انقسام فتيلي متسارعةً، وهو الأمر الذي يعد السِّمة الأبرز لمرض السرطان.

وبحلول أواخر السبعينيات من القرن العشرين أفضت الجهود المتضافرة التي بذلها كل من اختصاصيي الكيمياء الحيوية واختصاصيي الفيروسات الورمية إلى التوصُّل إلى نظرة بسيطة نسبيّاً لقدرة سارك

علـى تحويل الخلايا؛ إذ إن فيروس ساركوما رُوس سبَّب السرطان لدى الدجـاج عبر إدخـال جين ما –وهو سـارك– في الخلايا، والذي كان يحمل شيفرة إنزيم كيناز شديد الوفرة، مفرط النشاط. وقام إنزيم كيناز هذا بـ(تشغيل) سلسلة من الإشارات الخلوية حتى تنقسم دون توقف، وقـد مثَّل هذا كله عملاً متقناً جميلاً تم إجـراؤه بعناية، لكن لم يبدُ أي مـن هذه الأبحاث ذا صلة أو أهمية مباشرة للسرطانات البشرية؛ وذلك نظراً لعدم احتواء الدراسة على أي فيروسات قهقرية مُسبِّبة للسرطانات لدى البشر.

•••

بيـد أن تيمين –الـذي لا يكَلُّ– كان ما يزال يشعـر بأن جين سارك الفيروسـي سوف يقوم بحلِّ لغز السرطانـات البشرية. وفي نظر تيمين كانت هناك أحجية واحدة ما تزال في حاجة إلى حلِّها؛ ألا وهي المنشأ التطـوري للجين سـارك، كيف يمكن لأحد الفيروسـات أن يكون قد (اكتسـب) جينـاً بهذه الخصائـص المُزعجة القوية؟ وهـل سارك إنزيم كينـاز فيروسي أصابه اهتياج شديـد؟ أم هل كان سارك إنزيم كيناز قام الفيروسـ بتشكيلـه وبنائه من خـلال قِطَع من جينـات أخرى كقنبلة جـرى تجميع أجزائها على نحو غير متقن؟ كان تيمين يدرك أن التطور يستطيع بناء جينات جديدة من أخرى قديمة، لكن تُرى أين عثر فيروس ساركوما روس على المكونات الضرورية لبناء جين يجعل خلية الدجاج سرطانيةً؟

في جامعة كاليفورنيا بسان فرانسيسكو، وفي مبنى مُشيَّد أعلى أحد

تلال المدينة، أصبح اختصاصي فيروسات يُدعى جي مايكل بيشوب J. Michael Bishop مشغـولاً بالبحث عن المنشأ التطوريّ للجين سارك الفيروسـي. وُلد بيشوب في ولاية بنسلفانيـا ذات الطابع الريفي لأب يعمل كقِسّ لوثري، وقد درس التاريخ في كلية جيتسبيرج Gettysburg College. ثـم حوَّل مسار حياتـه كليّاً فالتحق بكليـة هارفارد للطب Harvard Medical School، وبعـد إمضائـه فترةً مـن الوقت كطبيب مقيـم في مستشفـى ماساتشوسيتس العـام Massachusetts General Hospital، تلقـي تدريبـاً ليصبح اختصاصياً في علـم الفيروسات، ثم انتقل بيشوب خلال الستينيات من القرن العشرين إلى جامعة كاليفورنيا بسان فرانسيسكو لينشئ مختبراً لاكتشاف الفيروسات.

كانـت كلية الطب بجامعـة كاليفورنيا في سـان فرانسيسكو آنذاك إحدى كليات الطب غير المعروفة، والتي تأتي في مرتبة متأخرة، وكان مكتب بيشوب يشغل حيـزاً ضئيلاً عند طرف المبنى، وهو مؤلف من حجـرة ضيقة للغاية، لدرجـة أن شريكه في حجرة المكتب كان يضطر إلى الوقـوف كي يدعه يمـر إلى مقعده. وعندما جـاء هارولد فارموس Harold Varmus –ذلـك الباحث الطويل نحيـل الجسم الواثق بنفسه والقـادم من المعهـد القومي للسرطان، والـذي كان في تلك الأثناء في نزهـة خلوية بكاليفورنيـا– إلى مكتب بيشـوب في صيف عام 1969 ليسألـه إذا كان من الممكـن أن ينضمَّ إلى مختـبره، لدراسة الفيروسات القهقرية، لم يكن هناك بالحجرة موطئ قدم لأحد.

قَـدِم فارموس إلى كاليفورنيا سعيـاً وراء المغامرة؛ فطالب الدراسات

العليـا السابق في مجال الآداب هذا صـار مفتوناً بالطب، وحصل على إجازتـه في الطـب من جامعـة كولومبيـا في نيويورك. ثـم تعلَّم علم الفيروسـات في معاهد الصحة الوطنية، ومثلما هو حال بيشوب، فإن فارموسـ هو الآخر قد تنقَّل بـين عدة تخصصات أكاديميـة؛ إذ انتقل من دراسة أدب العصور الوسطى إلى الطب فعلم الفيروسات. وتروي قصيدة لويس كارول (اصطياد السنارك) Hunting of the Snark قصة فريـق من الصيادين يتكون من عناصـر مختلفة، حيث انطلقوا في رحلة مليئة بالعناء للإيقاع بمخلوق مزعـج خفي يسمى سنارك. لكن عملية الصيد تفشـل فشلاً ذريعاً، ومع شروع فارموسـ وبيشوب في محاولة لفهـم مناشئ الجين سارك خلال أوائل السبعينيات من القرن العشرين، أطلق علماء آخرون اسم الشُّهْرة (اصطياد سارك) على المشروع اعتقاداً منهم بأن هذا المشروع لا يشي بأي نجاح.

•••

أطلـق كل مـن فارموسـ وبيشـوب عمليـة البحث الخاصـة بهما مستعينين في ذلك بتقنية بسيطة؛ وهي طريقة اخترعها -جزئيّاً- سُول شبيجلمـان في الستينيات من القرن العشريـن، وانصبَّ هدفهما على إيجـاد جينات خلوية تحمل شبهاً بعيـداً بالجين الفيروسي سارك، وهو ما يعني إيجاد أسلاف سارك التطوريين. وتوجد جزيئات الدنا DNA نمطيّـاً في صورة جدائل متكاملة مقترنـة، مثل زوجين (ملتصقين) معاً بواسطة قوى جزيئية كبيرة، وهكذا فإن كل جديلة في حالة فصلها يمكن أن تلتصق بجديلة أخرى مُكمِّلة لها من حيث البنية التركيبية. وإذا ما تمَّ

وسم أحد جزيئات الدنا DNA بالإشعاع، فسيبحث الجزيء المُكمِّل له عن مزيج ما للالتصاق به، مُضفياً بذلك عليه صفة الإشعاعية، ويمكن قياس تلك القدرة على الالتصاق بالجزيئات الأخرى باستخدام كمية النشاط الإشعاعي.

وقد شرع بيشوب وفارموس في منتصف السبعينيات من القرن العشرين في استخدام الجين الفيروسي سارك لاصطياد نظرائه، مستعينَيْن في ذلك بهذا التفاعل (الالتصاقي). ونظراً لأن سارك كان جيناً فيروسيّاً، فقد توقعا ألا يجدا منه سوى قطع أو أجزاء في الخلايا الطبيعية، وهم بمثابة الأسلاف أو الأقارب البعيدين لجين سارك المُسبِّب للسرطان. لكن سرعان ما أخذت عملية الاصطياد أو البحث هذه منحًى مُحيِّراً؛ إذ إنه عندما نظر كل من بيشوب وفارموس إلى ما في داخل الخلايا الطبيعية، لم يجدا قريباً جينيّاً من الدرجة الثالثة أو الخامسة لسارك، لكنهما وَجَدَا نسخةً شبهَ مماثلةٍ له مستقرة وثابتة في جينوم الخلية الطبيعية.

عمل كل من فارموس وبيشوب مع ديبرا سبيكتور Deborah Spector ودومينيك ستيهيلين Dominique Stehelin على سبر أغوار المزيد من الخلايا، ومرةً أخرى ظهر الجين سارك بها: حيث ظهر في خلايا البط، والسُّمَانّي، والأوز، وكانت الجينات النظيرة التي تربطها صلة قرابة وثيقة بالجين سارك منتشرةً في جميع أرجاء مملكة الطيور؛ ففي كل مرة كان فريق فارموس ينظر فيها صعوداً أو نزولاً عبر أحد الأفرع التطورية، كانوا يجدون شكلاً من أشكال الجين يُحدِّق بهم،

وسرعان مـا دخلت مجموعة جامعة كاليفورنيـا بسان فرانسيسكو في سبـاق متعدد الأنواع للبحـث عن نظراء للجين سـارك. وقد وجدوا سـارك في خلايـا طيـور التَّـدْرُج pheasants، والديـوك الروميـة، والفئـران، والأرانـب، والأسماك. كما أن خلايا طيـور الأَمُو حديثة الولادة الموجودة في حديقة الحيوان بسكرامنتو احتوت الجين سارك، وكان هـذا أيضاً هو الحال بالنسبة للأبقار والأغنام. والأمر الأهم على الإطلاق هـو أن الخلايا البشرية احتوت هي الأخرى ذلك الجين، وقد كتـب فارموس في رسالة عـام 1975 يقول: (إن سارك موجود في كل مكان).

لكـن الجين سارك الموجـود في الخلايا الطبيعيـة لم يكن مماثلاً للجين سارك الفيروسـي، وعندما قارن اختصاصي علـم الفيروسات الياباني هيديسابورو هانافوسا –الذي كان يعمل في جامعة روكفيلر بنيويورك– الجين سارك الفيروسي بالجين سارك الموجود في الخلايا الطبيعية، وجد فرقـاً جوهريّاً في الشفـرة الجينية بين كلا الشكلين لهـذا الفيروس؛ إذ إن الجـين سارك الفيروسـي كان يحمل طفرات أثَّـرت بشكل درامي على عمله، فبروتين الجين سـارك الفيروسي –كما اكتشف إريكسون في كولـورادو– كان عبارة عـن كيناز مضطرب مفـرط النشاط يقوم بوسم البروتينات بمجموعات فوسفات دون توقف، وبهذا وفَّر إشارة (تشغيل) تصدر دويّاً لا ينقطع لعملية الانقسام الخلوي.

كان لبروتـين سارك الخلوي نفس نشـاط الإنزيم كيناز، لكن بدرجة أقـل إلى حد كبـير، وكان عمله –على النقيض مـن سارك الفيروسي–

مضبوطاً علــى نحو مُحكَم؛ حيث كان يتم (تشغيلــه) و(إيقاف عمله) خلال عمليــة الانقسام الخلوي. وكان بروتين ســارك الفيروسي -في المقابــل- مفتاحاً تحويليّاً نشطاً على الــدوام (في حالة عمل آلي حسب وصــف إريكســون) ما أدى إلى تحويل الخلية إلى آلــة انقسام. لقد كان ســارك الفيروسي -وهو الجــين المسبب للسرطان- عبــارة عن سارك خلوي مفرِط النشاط.

عطفاً على هــذه النتائج بدأت نظرية في التبلــور، وهي النظرية التي كانت علــى درجة من الروعة والقوة بحيــث أمكنها تفسير عقود من الملاحظــات اليائســة بضربة واحدة: فربما يكــون الجين سارك -سلف الجين المُسبِّب للسرطان- قد نشأ داخل الخلية، وربما يكون الجين سارك الفيروسي قد تطور من الجين سارك الخلوي. ولطالما اعتقد اختصاصيو علــم الفيروسات القهقريــة أن الفيروس قد أدخلَ جــين سارك مُنشَّطاً إلى الخلايــا الطبيعيــة لتحويلهــا إلى خلايا خبيثة، لكــن الجين سارك لم ينشــأ داخل الفيروس، وإنما نشأ من سلف جيني له عُثِرَ عليه في إحدى الخلايــا أو بالأحرى في جميع الخلايا. وقد بدأت عملية البحث -التي أطلقها اختصاصيو بيولوجيا السرطان وامتدت عدة عقود- بدجاجة، وانتهت -مجازيّــاً- بالبيضة.. داخل جين أولي يوجد في جميع الخلايا البشرية.

وهكذا فإن فيروس ساركوما روس كان ثمرةً حادثةً تطوريةً مذهلةً، وقــد أوضح تيمــين أن الفيروسات القهقرية تنتقــل في حركة مكوكية مستمــرة خروجاً من جينوم الخليــة: من الرنا RNA إلى الدنا DNA ثم

إلى الرنــا RNA من جديــد، وخلال هذه الحركــة الدورانية يمكنها أن تلتقــط قطعاً من جينات الخلية، وأن تحملهــا معها كالأوز البحري من خليــة إلى أخرى. ويُرجَّح أن يكون فيروســ ساركوما روس قد التقط جين ســارك مُنشَّطاً من إحــدى الخلايا السرطانيــة وحمله في الجينوم الفيروســي، متسببــاً في حدوث المزيــد من أنــواع السرطانات. وهذا الفيروســ في الواقع لم يكن أكثر من مجرد ناقــل اتفاقي لجين قد نشأ في إحــدى الخلايا السرطانيــة؛ إذ إنــه كان بمثابة طفيلــي اكتسب الطبيعة الطفيليــة من السرطان. وقد كان روس مخطئاً تمامــاً؛ إذ إن الفيروسات تسببــت في حدوث السرطان، لكنها قامــت بذلك نمطيّاً عبر التلاعب بالجينات التي تنشأ في الخلايا.

•••

غالبــاً ما يوصف العلم بأنــه عملية تكرارية وتراكميــة، لُغز يتم حله قطعة قطعة بحيــث تضيف كل قطعة عدداً قليلاً من عناصر صورة غير واضحــة المعالم، والتــي تتشكل منها صورة أكــبر بكثير. لكن وصول نظرية جديدة قوية بحقّ يبدو في الغالب بعيداً عن التكرارية، فبدلاً من تفسير ملاحظة أو ظاهرة واحدة في خطوة واحدة مؤلفة من وحدات صغيرة، يتبلور على ما يبدو مجال كامل من الملاحظات في صورة كلية ممتازة. ويكاد يكون تأثير ذلك الأمر كمشاهدة لغز يحل نفسه بنفسه.

وكان لتجــارب كل مــن فارموســ وبيشــوب نفس التأثــير المُكمِّل للتركيــب الجيني لمرضــ السرطان. وكان المغزى المهــم لتجربة كل من فارموس وبيشوب هو أن سلف الجين المُسبِّب للسرطان أو (طليعة الجين

الورميّ proto–oncogene) –كما أسماه كل من بيشوب وفارموس– كان أحد جينات الخلية الطبيعية. وقد تسبَّبَت الطفرات التي حفَّزتها مواد كيميائية أو أشعة سينية في السرطان، وذلك عبر تنشيط طليعة الجينات الورمية هذه داخلية المنشأ وليس عبر (إدخال) جينات غريبة إلى داخل الخلايا.

كتب روس في عام 1966 يقول: (تبدو الطبيعة أحياناً كما لو أنها قد تلبَّسَتْها روح السخرية التهكُّميَّة واستحوذت عليها). وقد كان الدرس الأخير لفيروس ساركوما روس هو أكثرها تهكماً إلى حد بعيد. فعلى مدى ستة عقود تقريباً، أغرى فيروس روس اختصاصيي البيولوجيا نحو سلوك مسار خاطئ، وكان شبيجلمان الحالة الأكثر مدعاة للأسف بينهم. لكن هذا المسار الخاطئ استدار في النهاية عائداً إلى المقصد الصحيح، من الجين سارك الفيروسي نحو جين سارك الخلوي وإلى فكرة طليعة الجينات الورمية الداخلية القابعة في كل مكان بجينوم الخلية الطبيعية.

عندما يقوم الصيادون في النهاية بأسر حيوان سنارك المخادع في قصيدة لويس كارول، يتضح أنه ليس وحشاً غريباً، بل واحد من الصيادين البشر الذين تم إرسالهم لاحتجازه. وهذا هو ما حدث في حالة السرطان؛ فالجينات السرطانية قَدِمت من داخل الجينوم البشري، وفي الواقع فقد كان الإغريق مرة أخرى قوماً ذوي بصيرة إلى حد استثنائي في استخدامهم للمصطلح ورم oncos؛ فالسرطان كان (مُحمَّلاً) loaded بشكل متأصل في الجينوم الخاص بنا، وذلك في

انتظار أن يتم تنشيطه.. لقد كان قدرنا هو أن نحمل هذا العبء المُميت في جيناتنا أو (ورمنا) الجيني.

مُنِحَ فارموس وبيشوب جائزة نوبل في العام 1989 تقديراً لقيامهما باكتشاف المنشأ الخلوي للجينات الورمية الخاصة بالفيروسات القهقرية. وفي المأدبة التي أقيمت احتفاءً بهما في ستوكهولم، قرأ فارموس –في استرجاع منه لحياته السابقة كطالب أدب– سطوراً من القصيدة الملحمية بِيوولف Beowulf والتي تلخِّص عملية قتل التنين في تلك القصة، حيث قال: (لم نقتل عدونا، أقصد بذلك الخلية السرطانية، أو ننزع أطرافه على نحو رمزي من جسده؛ لكن ما حدث في مغامرتنا هو فقط أننا رأينا الوحش بداخلنا بوضوح أكبر ووصفنا حراشفه وأنيابه بطرق جديدة، وهي طرق تكشف أن الخلية السرطانية –مثلها مثل وحش جِرِندل Grendel البشع (الذي يقتله بيوولف في الملحمة الإغريقية الأسطورية)– هي عبارة عن نسخة مُشوَّهة من طبيعتنا).

الريح في الأشجار

(الريح الطيبة التي تتخذ مسارها عبر فوضى العالم
مثل إزميل حاد ممتاز.. نَصْل بيني مُقحَم..)

د. هـ. لورنس[1]
D. H. Lawrence

أعادت تطورات صيف عام 1976 تنظيم عالَم بيولوجيا السرطان بصورة بالغة، كما أعادت الجينات مرة أخرى لمركزها. وكانت نظرية طليعة الجين الورمي للعالمين هارولد فرموس Harold Varmus ومايكل بيشوب Michael Bishop.بمنزلة أول نظرية مقنعة وشاملة عن التسرطن، حيث شرحت كيف أن الإشعاع والسخام ودخان السجائر ومصادر الأذى المتنوعة –والتي تبدو غير مترابطة– يمكن جميعها أن تتسبب في السرطان بتحويل طليعة الجينات الورمية داخل الخلية ثم تنشيطها. فقربت النظرية للأفهام علاقة بروس أميس Bruce Ames الغريبة بين المسرطنات والمطفرات؛ فالمواد الكيميائية التي تسبب التحولات في الحامض النووي تنتج سرطانات، لأنها تغير طليعة الجين الورمي الخلوية. وأوضحت النظرية السبب وراء كون نفس نوع السرطان ينشأ لدى المدخنين وغير المدخنين، وإن يكن بنسب مختلفة: توجد طليعة الجينات الورمية نفسها في الخلايا

(1) د.هـ. لورنس روائي وشاعر وناقد إنجليزي (1885 – 1930) وهو أحد أهم الادباء الإنجليز في القرن العشرين وهو مؤلف الرواية الشهيرة (عشاق الليدي تشاتري) من أعمال روايته وقصص قصيرة ودواويين شعر كما كتب في أدب الرحلات

لـدى كل من المدخنين وغير المدخنين على السـواء. لكن السرطان يتطور لـدى المدخنين بنسبـة أعلى؛ لأن المسرطنات في التبـغ ترفع نسبة التحول لهذه الجينات.

لكن ما شكل جينات السرطـان البشري؟ اكتشف اختصاصيو الأورام وجود جين src في الفيروسات ثم في الخلايا، لكن بالتأكيد كانت الجينات الورمية الأخرى داخلية المنشأ متناثرةً في الجينوم الخلوي البشري.

وهناك طريقتان متمايزتان (ينظر) بهما علم الوراثة إلى الجينات: الأولى: بنيويـة، تنظر في الجينات بصفتها بنيات مادية (أجزاء من الحامض النووي مصطفة إلى جانب الكروموسومات) تماماً مثلما تخيلها مورجان وفليمنج في البدايـة. والطريقة الثانيـة: وظيفية، تنظر في الجينـات بصفتها ميراث سمـات تنتقل من جيل إلى الجيل الذي يليـه، على حد رأي (مندل). وفي السنـوات العشر التي امتدت بين 1970 و1980، بدأ علم جينات السرطان (ينظـر) إلى الجينات المسببة للسرطـان في ضوء هاتين الطريقتين. كل رؤية متمايزة منهما سوف تحسّن الفهم الميكانيكي للتسرطن، الأمر الذي أسهم في تقريـب المجال أكثر من فهم الانحـراف الجزيئي المركزي في السرطان البشري.

جـاءت البنية –التشريح– أولاً، وبينما كان (فيرمس) و(بيشوب) يبدأن دراساتهمـا الأولية علـى الجين src في عـام 1973، رأت اختصاصية الدم في شيكاجـو جانيت راولي Janet Rowley، جين سرطان بشري في شكل مـادي. وكان تخصص راولي هو دراسة نماذج الصبغة الكروموسومية في الخلايا لتحديد موضع أشكال الشذوذ الكروموسومي في خلايا السرطان.

إن الصبغة الكروموسومية –تلك التقنية التي جعلتها جانيت راولي كاملة تامة– هي فن بقدر ما هي علم. وتُعد أيضاً فنّاً قديماً على نحو غريب، مثل الرسم باستخدام التمبرا tempera[1] في عصر الطباعة الرقمية. وبينما كان علم وراثة السرطان ينطلق نحو استكشاف عالم الرنا RNA والفيروسات الورمية والجينات الورمية، كانت راولي عازمةً على سحب هذا المجال المعرفي إلى جذوره (إلى كروموسومات (بوفري) و(فليمنج) المصطبغة بالأزرق). وبتراكم طريقة قديمة فوق أخرى، كان السرطان الذي اختارت أن تدرسه هو اللوكيميا النقوية المزمنة CML، أي (تقيُّح الدم) حسب عبارة (بينيت) سيئة السمعة.

إن دراسة راولي كانت مبنيةً على عمل سابق قام به اثنان من اختصاصيي علم الأمراض من فلادلفيا، وكانا قد دَرَسَا أيضاً اللوكيميا النقوية المزمنة CML. وفي أواخر خمسينيات القرن العشرين اكتشف بيتر نويل Peter Nowell وديفيد هنجرفورد David Hungerford نموذجاً كروموسوميّاً شاذّاً في هذا الشكل من اللوكيميا: حملت خلايا السرطان كروموسوماً واحداً مختصراً بطريقة ثابتة، ويوجد في الخلايا البشرية ستة وأربعون كروموسوماً –ثلاثة وعشرون زوجاً متناظراً– موروثة من كلا الوالدين.

وفي خلايا اللوكيميا النقوية المزمنة CML اكتشف (نويل) أن رأس نسخة واحدة من الكروموسوم رقم ستة وعشرين تعرضت للقطع، فأطلق

(1) وجد فن رسم التمبرا في زخارف التوابيت الفرعونية وأشهرها موميات وجوه الفيوم. وهي طريقة تلوين سريعة الجفاف تتكون من صبغة مخلوطة بمادة صمغية لاصقة ذات وسط مائي وفي الأغلب يستخدم صفار البيض. ظهر التمبرا منذ القرن الأول الميلادي ومازال مستمراً إلى الآن.(ويكيبيديا)

(نويل) اســم (كروموسوم فيلادلفيــا) Philadelphia chromosome على هــذا الشذوذ، اشتقاقاً من مكان اكتشافه. لكــن (نويل) و(هنجرفورد) لم يتمكَّنَــا من فهم منشأ الكروموسوم مقطوع الرأس أو المكان الذي ذهبت فيه رأسه المقطوعة.

ثم بدأت راولي –بعد هــذه الدراسة– باقتفاء أثر الكروموسوم مقطوع الرأس في خلايــا اللوكيميا النقوية المزمنــة (chronic mgelogenoos leokemia)CML عن طريق وضع صور كروموسومــات اللوكيميا النقوية المزمنة CML المصطبغة بعناية. وتم تكبيرُها آلاف المرات.. كانت راولي تفرش الصور بشكل نمطي على طاولة، ثم تميل وتنظر إليها متتبعةً القطع المفقودة لكروموسوم فلادلفيا الشهير.. وتمكنت راولي من اكتشاف النموذج، حيث التصق الرأس المفقود للكروموسوم الثاني والعشرين.بمكان آخر هو بقمة الكروموسوم التاسع، وبالعكس التصق جزء من الكروموسوم التاسع بالكروموسوم الثاني والعشرين. هذا الحدث الجيني أطلق عليه اسم (إزفاء) أو الانتقال الصبغــي translocation؛ أحد أنواع الاضطرابات الصبغية، وتتمثل بانتقال جزء من الصبغي إلى صبغي آخر.

اختبرت راولي حالةً بعد أخرى من مرضى اللوكيميا النقوية المزمنة، وفي كل حالــة كانت تجد الإزفاء نفسه في الخلايا.. لقد عُرفت أشكال الشذوذ الكروموسوميــة في خلايا السرطان منذ أيام (فــون هانزمان) و(بوفري). لكــن نتائج راولي قدمت حججــاً على نقطة أشد عمقــاً، فالسرطان ليس فوضــى كروموسوميــة غير منظمــة؛ إنه فوضــى كروموسوميــة منظمة، والدليل وجود تحولات محددة ومتطابقة في أشكال معينة من السرطان.

يمكــن للإزفاء الكروموسومي أن يخلق جيناتٍ جديدةً تسمى خَيمَرات

chimeras عـن طريق مزج اثنين مـن الجينات كان مكانهما في السابق في كروموسومين مختلفين.. (رأس) الكروموسوم التاسع -على سبيل المثال- يمزج مع (ذيل) جين في الكروموسوم الثالث عشر.

افترضـت راولي أن إزفـاء اللوكيميـا النقويـة المزمنة قد خَلَـق مثل هذا الخَيمَـر، ولم تعرف راولي هوية هذا الوحشـ الخيمري الجديد أو وظيفته، لكنهـا أظهرت أن ذلك التغير الجيني الفريـد الجديد -الذي اكتُشف فيما بعد أنه جين ورمي- يمكن أن يوجد في خلية سرطانية بشرية، ويظهر نفسه ببساطة بسبب بنية كروموسوم شاذة.

•••

وفي هوسـتـون أوائـل سبعينيات القـرن العشرين رأى أيضـاً ألفريد نودسون Alfred Knudson -عالم وراثي متدرب في معهد (كالتيك)- جينـاً مسببـاً لسرطان بشري. ورغـم أن رؤيته كانت مـن منظور آخر محدد، رَسَمَتْ (راولي) تصوراً عن الجينات المسببة للسرطان عن طريق دراسة البنية المادية لكروموسومات خلية السرطان.

ركـز (نودسون) بطريقة منفردة على وظيفة الجين.. إن الجينات هي وحـدات الوراثة التي تحمـل الخصائص أو السمات من جيل إلى الجيل الـذي يليه. وذهب نودسون إلى أنـه إذا سببت الجينات السرطان، فقد يتمكـن من رصد نمـوذج في وراثة السرطان، برغـم أن (مندل) رصد فكـرة الجين مـن خلال دراسة وراثـة لون الوردة أو طـول النبات في البازلاء.

وفي عـام 1969 انتقـل نودسـون إلى مركز أندرسـون للسرطان في

تكساس، حيث كان فرايريتش قد أسس مركزاً طبيّاً ناجحاً لعلاج سرطان الأطفال. كان نودسون في حاجة إلى سرطان (نموذجي) (سرطان موروث) يمكن لنموذجه الوراثي الأساسي أن يكشف كيفية عمل الجينات المسبِّبة للسرطان. وكان الاختيار الطبيعي هو الورم الأرومي الشبكي retinoblastoma، وهو سرطان العين المتنوع النادر والشاذ في آنٍ واحد، والذي حدده (دي جوفا) في البرازيل، ويميل بشكل مذهل إلى الظهور في العائلة نفسها عبر أجيال.

ويعد الورم الأرومي الشبكي شكلاً مأساوياً خاصّاً من أشكال السرطان، ليس فقط لأنه يفتك بالأطفال، بل أيضاً لأنه يصيب العضو الجوهري للطفولة؛ فهو ورم ينمو في العين. وأحياناً يتم تشخيص حالات الأطفال المصابين بالمرض حينما يبدأ العالم من حولهم في الظهور من خلف غشاوة ثم يبدأ يتلاشي. لكن من وقت لآخر، يُكتشف السرطان بشكل عرضي في صورة فوتوغرافية لطفل حينما تبرق عينه بشكل غريب من تأثير وميض (فلاش) الكاميرا كما هو الحال عندما تظهر عيون قطة في ضوء مصباح، بما يكشف عن وَرَمٍ مُخْتَفٍ وراء العدسات. فإذا تُرك دون علاج يتمدد الورم إلى الخلف من تجويف العين إلى العصب البصري، ثم يتجه صعوداً إلى المخ. وتشمل الطرق الأساسية للعلاج إخضاع الورم لجرعات كبيرة من أشعة جاما أو استئصال العين جراحيّاً وترك تجويفها خاوياً.

هناك شكلان متمايزان للورم الأرومي الشبكي: شكل (عائلي) موروث، وشكل فرادي، وكان (دي جوفا) قد حدَّد الشكل العائلي.

والأطفال الذين يعانون من هذا الشكل العائلي أو الموروث قد يكون لديهم تاريخ عائلي طويل مع المرض (الآباء والأمهات وأبناء العمومة والإخوة والأقارب المتأثرون) وهم يصابون بنمو الأورام بصورة نمطية في كلتا العينين، كما حدث في الحالة التي فحصها (دي جوفا) من ريو. لكن الورم ينشأ أيضاً في الأطفال ممن ليس لديهم تاريخ عائلي مع المرض، ولا يمتلك الأطفال -الذين يعانون من هذا الشكل الفرادي- تاريخاً عائليّاً مع المرض على الإطلاق، ودائماً ما يكون لديهم وَرَم في عين واحدة فقط.

احتار نودسون في هذا النموذج الوراثي، وتساءل إن كان بإمكانه أن يبصر اختلافاً دقيقاً في تطور السرطان بين الشكل الفرادي والشكل الموروث باستخدام التحليلات الرياضية. أجرى نودسون أبسط التجارب، فجمع أطفالاً يعانون من الشكل الفرادي للسرطان في مجموعة واحدة، وأطفالاً يعانون من الشكل العائلي للمرض في مجموعة أخرى. وبتمحيص السجلات القديمة للمستشفى وضع نودسون الأعمار في جداول بيانية حيث ظهر المرض وقد أصاب المجموعتين. ثم وضعهما في رسم بياني كمنحنيات، وكان الأمر الذي أثار حيرته هو اكتشافه أن السرطان أصاب المجموعتين بـ(سرعات) مختلفة، فقد كان ظهور السرطان سريعاً في الورم الأرومي الشبكي الموروث، حيث أُجرِي تشخيصٌ بعد الولادة بمدة تتراوح عادة بين شهرين وستة أشهر. أما الورم الأرومي الشبكي الفرادي فقد ظهر عادةً في سن سنتين إلى أربع سنوات بعد الميلاد.

لكـن السـؤال الـذي يفرض نفسه هنا: لمـاذا ينتقل المرض نفسه بسرعـات مختلفـة مـع أطفـال مختلفـين؟ استخـدم نودسـون الأرقام والمعـادلات البسيطـة المستقاة مـن الفيزياء ونظريـة الاحتمالات كي يعـد نموذجـاً للإصابة بالسرطان لـدى مجموعتي الأطفـال، فاكتشف أن البيانـات تناسب نموذجـاً بسيطاً؛ ففي حـالات الأطفال المصابين بالشـكل الموروث من الورم الأرومـي الشبكي، كان هناك تغيرٌ جينيٌّ واحدٌ فقط معرَّض للإصابة بالسرطان. أما الأطفال المصابون بالشكل الفرادي للمرض فَمُعَرَّضُون إلى تغيرَيْن وراثيَّيْن.

وقـد أدى هذا إلى إثـارة سؤال آخـر محيّر مفاده: لمـاذا تطلب الأمر حدوث تغـير جيني واحد فقـط للإصابة بالسرطـان في حالة الشكل العائلي، بينما تطلب الأمر حدوث تغيرين في حالة السرطان الفرداي؟ أدرك نودسـون تفسـيراً بسيطـاً رائعاً مفـاده: (الرقم اثنـان هو الرقم المفضـل لعالم الوراثـة).. فكل خلية بشرية عادية لهـا نسختان من كل كروموسوم، وبالتالي نسختان من كل جين، ولا بد لكل خلية عادية أن يكون لها نسختـان عاديتان من جين الورم الأرومي الشبكي. افترض نودسـون أنه للإصابة بالورم الأرومـي الشبكي الفرادي، كانت هناك حاجـة إلى تعطيل نسختي الجين كلتيهمـا من خلال حدوث طفرة في كل نسخـة من نسخ جـين Rb، وهكذا تتم الإصابـة بالورم الأرومي الشبكـي الفـرادي في أعمار متأخـرة؛ لأنه لا بد مـن تراكم طفرتين مستقلتين في الخلية ذاتها.

وفي المقابـل، فإن الأطفـال الذين يعانون من الشـكل الموروث من

الورم الأرومي الشبكي يولدون ولديهم نسخة معيبة من الورم الأرومي الشبكي (توجد في خلاياهم نسخة واحدة من الجين معيبة بالفعل). والمطلوب حدوث طفرة وراثية إضافية واحدة قبل أن تستشعر الخلية التغير وتبدأ في الانقسام. وبالتالي يتعرض هؤلاء الأطفال للإصابة بالسرطان، ويصابون به بصورة أسرع. وتظهر الأورام (شديدة السرعة التي عني بها نودسون في رسومه البيانية الإحصائية، وأطلق نودسون عليه اسم فرضية السرطان ذي الهجوم الثنائي. وبالنسبة للجينات المسببة للسرطان يتطلب الأمر (هجومين) تَحَوُّلَيْن لبدء انقسام الخلية، وبالتالي إنتاج السرطان.

كانت نظرية نودسون عن الهجوم الثنائي تمثل تفسيراً قويّاً لنموذج الوراثة في حالات الورم الأرومي الشبكي، لكن للوهلة الأولى بدت النظرية مناقضةً للفهم الجزيئي المبدئي للسرطان.. تذكّر أن جين src يتطلب نسخةً منشطةً مفردةً لبدء انقسام الخلية غير المتحكم فيه، في حين يتطلب جين نودسون نسختين. والسؤال الذي يطرح نفسه هو: لماذا كان التحول المفرد في src كافياً لبدء انقسام الخلية، بينما تطلب الأمر اثنين في الورم الأرومي الشبكي؟

تكمن الإجابة عن هذا السؤال في وظيفة الجينَيْن، فيقوم جين src بتنشيط وظيفة في انقسام الخلية، ويؤدِّي حدوث الطفرة في الجين src —مثلما اكتشف راي إريكسون Ray Erikson وهيدسابورو هانافوسا Hidesaburo Hanafusa— إلى خلق بروتين خلوي غير قادر على إنهاء وظيفته؛ كيناز نَهِم عالي النشاط بسرعة مفرطة، بحيث يحثّ

علـى انقسام خلوي لا نهائي. ويؤدي جين نودسون –الورم الأرومي الشبكي– وظيفةً معاكســةً؛ فهو يقمع تكاثر الخلية. والخمول في مثل هــذا الجــين (بسبب الهجوم الثنائــي) هو المسؤول عــن إطلاق عملية انقسام الخلية، بالتالي فإن جين آر بي Rb عبارة عن جين قامع للسرطان –وهــي وظيفة مناقضة لمــا يفعله جين src– فهو (جــين مضاد للورم) anti–oncogene حسبما أطلق عليه نودسون.

وكتب نودسون يقول: (من الواضح أن هناك فئتين من الجينات لهما دورٌ خطــيرٌ في نشــأة السرطان لدى الأطفال: الفئــة الأولى، وهي فئة الجينات الورمية، تعمل بسبب نشاط شاذ أو مرتفع. أما الفئة الأخرى، وهي فئة الجينات المضــادة للأورام (أو قامعات الأورام) فهي ارتدادية مــن حيث نشوء الــورم. وينشأ السرطان عند تطفــير نسختين عاديتين أو محوهما، ويحمل بعضــ الأشخاص طفرة واحدة كهذه في السلالة الجرثوميــة germline وهم عرضة بدرجة عاليــة للإصابة بالورم؛ لأن حدثــاً جسمانيّاً واحداً فقط هــو المطلوب لحدوث ذلك. وعلى الرغم من أن بعض الأطفال لا يحملون أي طفرة كهذه في السلالة الجرثومية، فمن الممكن أن يصابوا بالورم كنتيجة لحدثين جسمانيين).

كانت هذه فرضيةً ذكيةً للغاية، وانبثقت من منطق إحصائي فحسب، ولم يعرف نودسون الهوية الجزيئية للجينات الشبحية المضادة للأورام. ولم ينظر نودسون مطلقاً في خلية سرطان (ليرى) هذه الجينات. ولم يُجْرِ على الإطلاق تجربةً بيولوجية ليشــرح بوضوح جين Rb. إن نودسون عــرف جيناته –مثلــه في ذلك مثل مندل– باستخــدام منطق إحصائي

فحسب، لقد استنتجها -على حد قوله- (كما يستنتج المرء هبوب الريح من خلال رؤيته لحركة الأشجار).

•••

وبحلول نهاية عقد السبعينيات من القرن العشرين، أصبح بوسع فارموس وبيشوب ونودسون أن يبدؤوا في وصف الشذوذ الجزيئي الجوهري لخلية السرطان، فربطوا بين الأفعال التنسيقية للجينات الورمية oncogenes والجينات المضادة للأورام anti-oncogenes، فافترض نودسون أن جينات السرطان أتت بنوعين. الجينات (الإيجابية) مثل src وهي نسخ منشطة طافرة من جينات خلوية عادية. وفي الخلايا العادية تسرّع هذه الجينات من انقسام الخلية، لكن هذا يحدث فقط حينما تستقبل الخلية إشارة نمو ملائمة، فتكون هذه الجينات في أشكالها الطافرة مدفوعةً نحو نشاط مفرط لا نهائي، فتطلق عملية انقسام للخلية لا يمكن التحكم فيه. إن طليعة الجين الورمي المنشَّط -إذا ما استخدمنا تشبيه بيشوب- (هو مسرّع عالق) داخل سيارة، فالخلية التي لها مثل هذا المسرّع العالق تجنح عن مسار انقسام الخلية، فلا تستطيع أن توقف الانقسام الفتيلي، وبالتالي تنقسم مرةً بعد أخرى بلا نهاية.

تعمل الجينات (السلبية) مثل Rb على كبح انقسام الخلية، وفي الخلايا العادية تعمل مضادات الجينات الورمية هذه أو جينات كبح الورم (كمكابح) للتكاثر الخلوي، فتغلق انقسام الخلية حينما تستقبل الخلية الإشارات الملائمة، ويتم تعطيل هذه المكابح في خلايا السرطان بسبب

الطفرات. وفي الخلايا التي تفتقر لهذه المكابح –إذا ما استخدمنا تشبيه بيشوب مرة أخرى– لا يمكن تسجيل إشارات (التوقف) بالنسبة للانقسام الفتيلي بعد ذلك، ومرة أخرى تنقسم الخلية وتستمر في الانقسام متحديةً كل إشارات التوقف.

إن كلا الشكلين من أشكال الشذوذ –وهي طليعة الجينات الورمية المنشّطة ومكابح الورم المعطلة (المسرعات العالقة والمكابح المفقودة)– يمثلان العيوب الجزيئية الجوهرية في خلية السرطان. لم يعرف بيشوب ونودسون وفارموس عدد هذه العيوب المطلوبة في النهاية للتسبب في حدوث أنواع السرطان البشري، لكنهم افترضوا أن اجتماع هذه العيوب يسبِّب الإصابة بمرض السرطان.

تنبؤ محفوف بالمخاطر

(هم يرون فقط ظلالهم، أو ظلال بعضــهم بعضــاً، التي تلقيها النيران على الجهة المقابلة لجدار الكهف)

أفلاطون
Plato

صــاغ الفيلسوف كارل بوبر Karl Popper المتخصص في فلسفة العلوم مصطلح (التنبؤ المحفوف بالمخاطر) ليصف العملية التي يقوم العلماء فيها بدراسة النظريات التــي لم توضع تحت الاختبار. وكان بوبر يرى أنه يمكن لنــا أن نخرج من النظريات الصحيحــة بتكهنات محفوفة بالمخاطر، حيث يمكن لتلك النظريات أن تتنبأ بحقيقة أو حادثة لم تكن متوقعة، ويمكنها أن تمثــل خطورةً حقيقيةً إذا لم تحدث أو تم إثبات عدم صحتها. وعندما تثبت تلــك الحقيقة أو الحادث غــير المتوقع تزداد النظريــة مصداقيةً وقوةً. فعلى سبيل المثال اكتسب قانون نيوتن للجاذبية قوةً أكبر عندما تنبأ بعودة مذنب هــالي عام 1758. كما تعززت نظرية النسبيــة لأينشتاين عام 1919 بعد أن ثبت أن الضوء القادم من النجوم البعيدة ينحني أمام كتلة الشمس، بالضبط كما توقعت المعادلات التي أجريت في هذه النظرية.

وفي أواخــر السبعينيــات من القرن العشرين نتج عــن نظرية (التسرطن) التــي توصل إليها فارموســ Varmus وبيشوب Bishop تنبــؤٌ واحدٌ على الأقــل محفــوف بالمخاطر، حيــث توصل الاثنــان إلى أن المكونــات التي تتشــكل منها (طلائع الجينات الورميــة) proto–oncogenes موجودة في

كل الخلايـا الطبيعية. وتوصلـوا إلى أنماط جديدة نشطـة من طليعة الجين الورمـي src في فيروس روس Rous. وحـاول الاثنان إثبات أن الطفرات في تلـك الخلايا الداخلية تتسبب في الإصابة بالسرطان، إلا أن جزءاً مُهمّاً من دليلهـم على ذلك لم يكن متاحاً بعدُ. فإذا مـا كان فارموس وبيشوب علـى حق، فإن الأنماط الطافرة من تلك الجينـات الورمية يجب أن تكون موجـودةً داخل الخلية السرطانية. بيد أنـه لم يستطع أحدٌ –حتى الآن– أن يعـزل الجين الورمـي –نشطـاً كان أم متحولاً– عن خليـة سرطانية، على الرغـم من أن علماء آخريـن تمكنوا من تحديد أحد أشـكال الجين الورمي الموجودة في (الفيروسات العكسية).

وكما وصفه العـالم البيولوجي المتخصص في الأورام السرطانية روبرت واينبيرج Robert Weinberg، فـإن (عزل مثل هذا النوع من الجينات يعد بمنزلة الخروج من كهف مظلم. كان العلماء يتعرضون فيه لمثل ذلك النوع من الجينات الورمية بطريقة غير مباشرة، وربما رأوها رَأْيَ العين وهي تعيش داخل الخلية السرطانية).

لقـد كان روبـرت واينبـيرج Robert Weinberg مهتمـاً بالخروج من ذلـك الكهف على وجه الخصوص. وبمـا أنه كان قد تدرب كاختصاصي بالفيروسات في حقبة تميزت بعلماء بارعين في هذا المجال، فقد كان يعمل في الستينيات –لـدى معمل (ديلبيكـو) Dulbecco التابع لمعهد (سالك) Salk– علـى عزل الحمض النووي DNA من فيروسـات مستخرجة من القرود، من أجل أن يعكف فيما بعد على دراسة جيناتها.

وعندمـا اكتشف تيمين وبالتيمور عام 1970 إنـزيم الانتساخ العكسي،

كان واينبيرج ما زال عاكفاً على دراسته لفصل الجينات عن الفيروسات المستخرجة من القرود. وعندما أعلن فارموس وبيشوب –بعد ستة أعوام– اكتشافهما لجين src، كان واينبيرج ما زال يواصل دراسته لفصل الحمض النووي عن الفيروسات. وعندها أحسَّ هذا الأخير أنه سيظل حبيس تلك التجارب، حيث كان من الواضح أنه عاصر تلك الثورة في مجال الفيروسات العكسية دون أن يحدث تغييراً فيها في ذلك الوقت.

في عام 1972 انتقل واينبيرج إلى معمل صغير في معهد ماساتشوستس للتكنولوجيا MIT مجاور لمعمل بالتيمور من أجل دراسة الفيروسات التي تتسبب في تشكيل الخلية السرطانية، وعلى حد قوله فإن رئيس القسم كان يعتبره (مغفلاً يعمل بجد).

كان معمل واينبيرج يمثل مكاناً لا فائدة منه في معهد ماساتشوسيتس للتكنولوجيا، وكان لدى ذلك المبنى –الذي يعود إلى حقبة الستينيات– مصعد واحد متهالك. وعلى الرغم من أن المكان بعيد جدّاً عن نهر (التشارلز)، إلا أنه كان يتأثر بزفرات الصقيع التي تهب من ذلك النهر في فصل الشتاء. وكانت أقبية تلك البناية متصلةً بسلسلة من الأنفاق والغرف عديمة التهوية، حيث يتم إصلاح المعدات للمعامل الأخرى.

يمكن للمعامل أن تصبح آلات هي الأخرى، وللعلم، فإن ذلك الوصف أقرب ما يكون إلى الإهانة؛ إذ إن أي معمل فعال يعتمد على التقنية أشبه ما يكون بفرقة موسيقية آلية تخرج بأفضل المقطوعات الموسيقية لكن من غير موسيقى. في منتصف العقد الثامن من القرن العشرين كان واينبيرج معروفاً بين أقرانه من العلماء بدقته وباهتمامه بالحداثة، إلا أنه كان يفتقد

التوجيه. وأحسَّ واينبيرج أن عمله آخذٌ في الركود، وأن ما يحتاج إليه في الوقت الحالي هو سؤال بسيط واضح.

أصبح الأمر واضحاً بالنسبة له في صباح أحد أيام العواصف الثلجية، ففي أحد أيام شهر فبراير عام 1978 –وأثناء سيره إلى العمل– تعرَّض واينبيرج لعاصفة ثلجية شديدة أعاقت حركة المواصلات العامة، فاختار واينبيرج أن يذهب من بيته إلى المعمل سيراً على الأقدام، معتمراً قبعته المطاطية، ومرتدياً حذاءه المطاطي. وواصل واينبيرج طريقه عابراً جسر (لونجفيلو) الذي غطاه الجليد، وأثناء عبوره النهر المجمد كان باله مشغولاً بالفيروسات العكسية وجينات السرطان البشرية.

•••

كان واينبيرج يعلم أنه من السهل فصل الجين src وتحديده على أنه جين مسبب للسرطان؛ لأن فيروس (ساركوما روس) كان يتمحور حول أربعة جينات فقط. فمع البحث في العوامل الوراثية للفيروسات العكسية، كان من اللازم أن يعثر الباحث في طريق بحثه على جين ورمي. وعلى العكس من فيروس روس، فإن الخلية السرطانية لها ما يقارب العشرين ألف جين، مما يجعل البحث في هذا العدد الكبير عن الجين المتسبب في نشوئها أمراً صعب التطبيق.

بيد أن الجين الورمي في تعريفنا له لديه خاصية مميزة؛ وهي أنه ينتج عنه تكاثر خلوي لا حصر له في الخلية الطبيعية. وقد استفاد تيمين من تلك الخاصية في تجربته لحث الخلايا على تشكيل بؤر، وكما اعتقد واينبيرج بشأن الجينات الورمية فقد ظل يلجأ دوماً إلى تلك الخاصية.

ومـن العشرين ألف جين في الخليـة السرطانية الواحدة استنبط واينبيرج أن الغالبيـة العظمى من تلك الجينات كان طبيعيّاً، وأن عدداً قليلاً منها هو الـذي تحوَّل إلى طليعة جينات ورمية. ودعنا نتخيل للحظة كيف سنتمكن من فـرز كل تلك الجينـات، وتقسيمها بين حميدة وسيئـة وخبيثة، ومن ثـم نحولها إلى عشريـن ألف جين طبيعـي، لتستقبل كلُّ خليـة منها جيناً واحداً. وبالنسبة للجينات الطبيعية التي لم تتحول، فإنه سيكون لديها تأثير محدود على الخلايا التي تقترن بها، أما الخلية المؤقتة فستستقبل جيناً ورمياً، ومن ثم ستبدأ بالنمـو والتكاثر بشكل سريع. وإذا ما توالدت تلك الخلايا عشـرات المرات فإنهـا ستشكل كتلات صغيرة في أطبـاق بتري، ومن ثم ستنقسم تلك التكتلات إلى اثنتـي عشرة خلية مشكّلة بؤرة يمكن رؤيتها؛ ألا وهو سرطان في شكله الأولي.

ساعدت تلك العاصفة الثلجية واينبيرج في التنفيس عن نفسه والتخلص من معضلة الفيروسات العكسية، وفي حال وجود جين ورمي نشط داخل الخلايـا السرطانية، فإن نقل تلك الجينـات إلى الخلايا الطبيعية من شأنه أن يحفـز تلك الخلايا ويساعدها على الانقسـام والتكاثر. ظل البيولوجيون يعتمدون لعقـود على فيروس ساركوما روس في تعريف الجين src النشط في الخلايا، ومن ثم تحفيز انقسـام الخلية. لكن واينبيرج سيتجنب التطرق إلى فيروسـ ساركومـا روسـ ذلـك، وسيعمل علـى تحديد مـا إذا كانت الجينـات المسببة للسرطـان يمكن نقلها مباشـرةً من الخلايـا السرطانية إلى الخلايا الطبيعية. وفي نهاية الجسر وجد واينبيرج نفسه عند نقطة تقاطع لا يوجد بها أحد، وبينما كانت الأضواء ما تزال تومض وأكوام الثلج تتراكم

من حوله، عبر واينبيرج الجسر، منطلقاً صوب مركز الأورام.

•••

وكان التحــدي الذي يواجه واينبيرج فنيّــاً يكمن في كيفية نقل الحمض النــووي DNA من خلية سرطانية إلى مجموعة من الخلايا الطبيعية، ولحسن الحـظ كانت تلك إحدى المهــارات الفنية التي بذل واينبــيرج جهداً كبيراً في صقلهــا خلال فترة الركود التي مرّ بهــا. وكانت الطريقة التي اختارها لنقل الحمض النووي تبدأ من تنقية الحمض من أي خلايا سرطانية، والذي كانــت جرامات منه تترسب خارج الخليــة في عصارة ثقيلة أشبه ما تكون باللــبن الفاسد. ثم يقسم ذلك الحمض النووي بعد ذلك إلى آلاف القطع، كل قطعة منها تحمل جيناً أو اثنين، ولنقل ذلك الحمض النووي إلى الخلية، فإنه سيحتاج جزيئاً ليعمل على نقله إلى داخل الخلية. لذا فقد لجأ واينبيرج إلى إحــدى الحيــل؛ فالحمض النووي DNA يرتبــط بفوسفات الكالسيوم الكيمــاوي ليتفاعل معه ويشكّل جسيمات بيضاء صغيرة، ثم تقوم الخلايا بحمل هذه الجسيمــات. وبما أنها تحمل الجسيمات فإنها تحمل معها أيضاً أجــزاء الحمض النووي المرتبط بفوسفات الكالسيوم، ومن ثم تستوعبهما الخلية معــاً. ولأنها تناثرت فوق طبقة من الخلايا الطبيعية التي كانت تنمو في طبــق بتري، فقد شكلت جزيئات الحمض النــووي تلك مع فوسفات الكالسيــوم ما يشبه عاصفةً ثلجيةً من رقاقــات بيضاء دوارة وهي عاصفة الجينات التي تخيلها واينبيرج وهو في طريقه للعمل.

وما أن تناثر ذلك الحمض النووي فوق الخلايا وتغلغل إلى داخلها، حتى تراءت لواينبيرج تجربة بسيطة، إذ ستبدأ الخلية التي استقبلت الجين الورمي

في النمو المستمر مشكِّلةً بؤراً من الخلايا تتكاثر، وعليه، فسيعمل واينبيرج على عزل تلك البؤر. ومن ثم معالجة الجزء من الحمض النووي الذي عمل على تحفيز الفيروس على النمو والتكاثر، ليحصل من خلال ذلك على الجين الورمي الذي يصيب البشر.

في صيف عام 1979 بدأ تشياهو شيه Chiaho Shih –طالب دراسات عليا في معمل واينبيرج– في دراسة ما يقرب من 15 خليةً سرطانيةً مختلفةً تصيب الفئران، وذلك في محاولة منه للوصول إلى جزء صغير من الحمض النووي يمكنه أن يعمل على استخراج البؤر من الخلايا الطبيعية.

كان (شيه) كتوماً، متقلب المزاج، وكثيراً ما أصابه الارتياب الشديد حيال تجاربه، كما كان عنيداً صعب المِراس؛ إذ يقول رفاقه عنه: إنه كان يتظاهر بعدم قدرته على فهم الإنجليزية، وهي اللغة التي يتقنها في الأحوال العادية في حال إذا نشب خلاف بينه وبين واينبيرج ورغم كل تلك الطباع الغريبة، فإن (شيه) كان ميالاً إلى الكمالية بفطرته، وتعلم ممن كانوا قبله في المعمل طريقة نقل الحمض النووي DNA. والأهم من ذلك أنه كان لديه إحساس غريزي بالخلايا، كالمزارع الذي يمكنه التفريق بين النمو الطبيعي وغير الطبيعي في حقله.

عكف (شيه) على دراسة عدد كبير من الخلايا الطبيعية في أطباق بتري، وكان يقوم برشها أسبوعيّاً بالجينات المستخرجة من مجموعة الخلايا السرطانية التي لديه. وَلَمَّا طرأت تلك الفكرة على بال واينبيرج أثناء عبوره النهر في العاصفة الثلجية، كان (شيه) قد توصل مبكراً إلى نتيجة في غاية الأهمية، وهي أن نقل الحمض النووي من الخلايا السرطانية في الفئران

نتج عنه بؤر في الخلايا الطبيعية، ليكون ذلك دليلاً على أن الجينات الورمية يمكن اكتشافها بتلك الطريقة.[1]

قـام واينبيرج وشيه بعدة أشكال من التجربة ذاتها التي أسعدتهما، وبناء عليهـا، فقد كانا يستخدمـان سلالات الخلية السرطانيـة لدى الفئران من أجل الحصول على الحمض النووي الذي يحتاجانه، ثم قاما بتغيير مسار بحثهمـا لينتقلا إلى الخلايا السرطانيـة البشرية. يقول واينبيرج: (بما أننا كنا نحـاول أن نحصل جاهدين على جين ورمي حقيقـي، طرأت في أذهاننا فكرة إمكانيـة إيجاده في خلية سرطانية بشرية حقيقيـة). توجه (شيه) إلى معهد دانا–فاربر للسرطان وعاد ومعه سلالة خلية سرطانية مستخرجة من أحد المرضى المدخنين، أيرل جينسين، الذي توفي لإصابته بسرطان المثانة. تم تقسيـم الحمض النـووي المستخرج DNA من تلـك الخلايا إلى أجزاء، ثـم نُقلت إلى سلالة الخلية البشرية الطبيعية. ومـن ثم عاد (شيه) إلى مجهره ليكتشف البؤر في أطباقه.

نجحـت التجربة مرةً أخرى، وبمـا أن البؤر قد ظهـرت في الأطباق مع سـلالات الخلية السرطانية للفئران، حث واينبيرج (شيه) على إيجاد الجين الصحيـح الذي يمكنه أن يتحول مـن خلية طبيعية إلى خلية سرطانية. ومنذ تلـك اللحظـة، بدأ معمـل واينبيرج يسابـق الزمن من أجـل تحديد الجين

(1) في الواقع، لم تكن الخلايا (الطبيعية) التي كان يستخدمها واينبيرج طبيعية تماماً؛ فقد كانت قابلة للنمو، بحيث إن جيناً ورمياً واحـداً يمكنه أن يدفع تلـك الخلايا للنمو المتحول. وسيكتشف واينبرج لاحقاً أن الخلايا الطبيعية الحقيقية تتطلب العديد من الجينات ليتمكن من تحويلها.
في الحقيقة اكتشف الجين ras، كما هو الحال مع الجين src، من خلال فيروس مسبب للسرطان، مما يؤكد مرة أخرى قدرة هذه الفيروسات على الكشف عن آليات عمل الجين الورمي الداخلي.

الورمي البشري الأول.

أدرك واينبيرج في الحال أن بعض المنافسين قد بدؤوا مشاركته في ذلك السباق، ففي مختبرات فاربر في الجهة الأخرى من المدينة، كان جيف كوبر Geoff Cooper –تلميذ تيمين السابق– قد توصل أيضاً إلى أن الحمض النووي DNA المستخرج من الخلية السرطانية قد يعزز الانتقال داخل الخلايا، وهو الأمر الذي توصل إليه أيضاً مايكل ويجلر في معمل كولد سبرينغ هاربر Cold Spring Harbor Lab بنيويورك. وانضم إلى المنافسة في هذا السباق أيضاً ماريانو بارباسيد Mariano Barbacid، وهو باحث إسباني غير مشهور من المعهد القومي للسرطان، حيث توصل إلى أن جزءاً من الحمض النووي DNA من سلالة خلية سرطانية أخرى يمكنه أن يعمل على تحويل الخلايا الطبيعية. وبنهاية عام 1981 كانت المعامل الأربعة تقترب من النتيجة، ومع بدايات فصل الربيع عثر كل معمل من تلك المعامل الأربعة على ضالته من الجينات.

نشر واينبيرج وبارباسيد وويجلر –كل على حدة– في عام 1982 ما اكتشفوه وقارنوا بين النتائج. ولم يكن من المتوقع أن تكون النتائج متقاربةً إلى تلك الدرجة، إذ إن المعامل الثلاثة توصلت إلى عزل الجزء نفسه من الحمض النووي DNA، والذي كان يحتوي جين يسمى ras، أشبه بالجين src، إذ إن الجينين يتواجدان في جميع الخلايا. لكن طريقة عمل الجين الجديد في الخلايا الطبيعية ما تزال مختلفةً عن طريقة وجود الجين ras في الخلايا السرطانية. وفي الخلايا الطبيعية عمل الجين ras على تحويل بروتين مضبوط بدقة ليعمل ويتوقف بشكل منظم. أما في الخلايا السرطانية فإن

الجين قد تحـول كما توقع في السابق فارموس وبيشوب، وقام الجين ras الطافـر بإنتاج بروتين شديد النشاط يعمـل بشكل مستمر، وخرجت منه إشـارة غير قابلة للإخماد تشير إلى أن الخليـة آخذةٌ في الانقسام. لقد كان ذلـك هو أصـل الجين الورمي البشـري المنشود، وتم التوصـل إليه مباشرةً عـن طريق إحدى الخلايا السرطانية. يقول واينبيرج: (حالما نستنسخ جيناً سرطانيّـاً سنتوصل بعد ذلك إلى كل شـيء، وسيصبح العالم تحت أقدامنا)، ومـن ثم ستأتي بعد ذلك أفكار جديدة تتعلق بعملية التسرطن، وسنتوصل إلى طرق علاجية جديدة، لكن كل ذلك –حسبما كتب واينبيرج لاحقاً– كان مجرد (أضغاث أحلام رائعة).

•••

في عـام 1983، وبعـد عدة أشهر من نجاح واينبـيرج في فصل الجين ras الطافـر مـن الخلية السرطانيـة، توجَّـه راي إريكسـون Ray Erikson إلى واشنطن ليتسلم جائزة جنرال موتورز التقديرية على بحثه في نشاط الجين src وعملـه. وشاركـه في الجائزة تـوم فريي Tom Frei، الـذي تم تكريمه لقطعه شوطاً في علاج سرطان الدم.

كانـت ليلةً حافلـةً تخللها عشاء فاخر على أضـواء الشموع، تبعه عدد من خطابات التهنئة. وحضر ذلك الحفلَ عددٌ من العلماء والأطباء ورجال السياسـة بما في ذلـك العديد من أنصار لاسكـر السابقين[1] حيث تجمعوا

(1) تشتَّتَ أنصار لاسكر على نطاق واسع في أعقاب قانون السرطان القومي الذي صدر عام 1971، وكانت ماري لاسكر ما تزال منخرطة في السياسة العلمية، لكن ليس بنفس القوة والزخم الذي كانت عليهما في الستينيات.

حــول موائد مغطاة بالكتان. وتطـرق الحديث مرات عديدةً إلى اكتشاف الجـين الورمــي واكتشاف علاج كيميائــي له، لكنَّ الحديــث مع كل من الاثنــين بــدا مختلفاً كما لو كانــا في عالمين منفصلين، تماماً كما حدث في مؤتمـر تيمن في هوستن قبل أكــثر من عشر سنوات. فالجائــزة التي حصل عليها فــراي بسبب معالجته لمرض اللوكيميا (سرطان الدم)، والجائزة التي مُنحت لإريكسون لتحديده وظيفة جين ورمي خطير، لم يكن لأي منهما علاقة بالأخرى، ويتذكر إريكسون ذلك فيقول: (لم يكن هناك أي اهتمام لــدى الأطباء الإكلينيين بــأن يتواصلوا مع علماء الأحيــاء المتخصصين في مجال السرطان، ويعملوا على ربط قطبي المعرفة فيما يخص السرطان معاً.)

•••

كان اكتشــاف الجين ras سبباً في إنهاء التحدي الذي يواجه مختصي علم الوراثة؛ حيث إنهم تمكنوا من فصل جين ورمي متحول عن إحدى الخلايا السرطانية، بيد أن هذا الأمر وضعهم أمام تحدٍّ آخر جديد، حيث خرجت افتراضية نودســون Knudson الثنائية بتكهن آخر محفوف بالمخاطر؛ وهو أن الخلية السرطانية للورم الأرومي الشبكي retinoblastoma كانت تحتوي نسختين غير نشطتين من جين Rb.

لقــد أثبت واينبيرج Weinberg وويجلــر Wigler وبارباسيد Barbacid أن فارموســ Varmous وبيشوب Bishop كانــا على صواب. والآن كان يتعيَّن على شخص ما أن يثبت صحة تكهن نودسون من خلال فصل الجين المثبــط للورم، وتوضيح أن النسختــين لم تكونا نشطتين في الورم الأرومي الشبكي.

وعلـى الرغم من ذلك فإن هـذا التحدي أحدث تغيراً مفاجئاً من حيث المفهـوم؛ فالجينات المثبطة للورم بطبيعتها تتأكد باختفائها. وعندما تحدث طفرة في الجين الورمي فإنه يعطي إشاراتٍ إيجابيةً للخلايا لتبدأ في النمو، وعلـى العكس فإن الجين المثبط للورم يعمل علـى إزالة الإشارات السلبية للنمو عندما تحدث به طفرة.

نجـح اختبار العدوى بالنقل الـذي أجراه واينبـيرج وتشياهو شيه؛ لأن الجينات الورمية يمكنها أن تساعد الخلايا الطبيعية على الانقسام على نحو لا يمكن السيطرة عليه، ومن ثم تتشكل بؤرة من الخلايا. لكن مضاد الجين الورمـي –الذي يُنقل إلى إحدى الخلايـا– لا يُتوقع منه خلق مضاد للبؤر. وكتـب واينبيرج يقـول: (كيف يمكننـا أن نمسك بجين يشبـه الشبح وله سيطرة خفية على الخلايا؟!).

وفي منتصف الثمانينيات من القرن العشرين بدأ اختصاصيو علم الوراثة في التوصـل إلى خيـوط مهمة لمعرفة شكل الـورم الأرومي الشبكي. فعن طريـق تحليل الكروموسوم من الخلايا السرطانيـة للورم الأرومي الشبكي –باستخـدام الطريقـة التي برعـت فيها جانيـت راولي Janet Rowley– استنتـج اختصاصيو علـم الوراثة أن جـين Rb تعايش مـع الكروموسوم 13. لكـن الكروموسوم يحتوي آلاف الجينات، ومـن ثم فإن فصل جين واحـد عن هذا العدد الكبير –خاصة إذا ما تم إثبات ذلك الجين من خلال عـدم نشاطه– كان يعـد مهمةً مستحيلةً. وكانت المعامـل الكبيرة المزودة بأجهـزة محترفة للوصول إلى الجين الورمي –ممثلة في معمل ويستر كافيني في سينسيناتـي، ومعمـل بريـنـدا جـالي في تورنتو، ومعمـل واينبيرج في

بوسطـن– تعمل بجد للتوصل إلى إستراتيجية لفصل الجين Rb. لكن تلك المجهـودات انتهت في النهاية إلى طريق مســدود، ويتذكر واينبيرج ذلك قائلاً: (لقد كنا نعلم أين يعيش جين Rb، إلا أننا لم نستطع تحديد ماهيته).

وعلى الجانـب الآخر من نهـر تشارلز أمام معمل واينبـيرج، انضم تاد درايجا Thad Dryja –طبيب عيون تحول إلى اختصاصي في علم الوراثة– إلى قافلـة البحـث عن جـين Rb. وكان معملـه يقع في الطابـق السادس مـن مشفـى ماساتشيوستس آي آنـد إيـر Massachusetts Eye and Ear Infirmary (أو آي بـول Eyeball)، والتي كانـت معروفةً بأبحاثها الطبية في أمراض العيون، إلا أنه لم يكن معروفاً عنها اشتغالها بالأبحاث المعملية.

لقد كان معهد واينبيرج وايتهيد Whitehead Institute يتباهى بامتلاكه التقنيـات الحديثة والأجهزة التـي يمكنها أن تعمل علـى ترتيب وتسلسل الآلاف مـن عينـات الحمض النووي DNA. إضافـة إلى أنه كان يوجد به المجاهر الفلورية التي يمكن لعدساتها أن تصل إلى قلب الخلية، على العكس من مشفى (الآي بول) الذي لم يكن يتمتع بكل تلك الإمكانات. وكانت كل شهرته في القرن التاسع عشر محصورةً في عرض النظارات والعدسات الطبية في واجهات العرض الخشبية، وبدا المشفى وكأنه لا يناسب عصره.

كان درايجـا أيضـاً غـير متخصص في علـم الوراثـة، وفي منتصـف الثمانينـات من القـرن العشرين، وبعـد أن حصل على الزمالـة الطبية في طـب العيون من ذلك المشفـى في بوسطن، توجَّـه إلى المعامل العلمية في مستشفـى الأطفال لكي يدرس علم الوراثة المختص بأمراض العيون. وبما أنه طبيب عيون مهتم بالسرطان، كان درايجا لديه هدفٌ واضحٌ؛ ألا وهو

الـورم الأرومي الشبكي. ومع أنه كان يتسـم بالتفاؤل إلا أن درايجا كان متردداً في أن يشرع في بحثه عن جين Rb، حيث كان برندا جالي Brenda Gallie وويـب كافيني Brenda Gallie قـد فشلا في محاولتهما لاستنساخ ذلك الجين، وكان البحث آنذاك مملاً وبطيئاً.

بـدأ درايجا بحثه عـن جين Rb بعدد قليل مـن الافتراضات الأساسية، وكان يـدرك أن الخلايا البشرية الطبيعية لديها نسختان من كل كروموسوم (باستثنـاء الكروموسوم الجنسي) واحد مـن الأب والآخر من الأم، ومن ثـم فإن هنـاك 23 زوجـاً مـن الكروموسومـات، ليصبـح الإجمالي 46 كروموسوماً. وعليه فإن كل خلية طبيعية لها نسختان من جين Rb، بما في ذلك الكروموسوم 13.

وإذا مـا فرضنا أن نودسون كان محقّاً بشأن فرضيته الثنائية، فإن كل ورم في العين يجب أن يكون به طفرتان مستقلتان خاملتان في جين Rb: طفرة واحـدة في كل كروموسوم. أدرك درايجا أن تلك الطفرات تأخذ أشكالاً عديـدة، فيمكنها أن تأتي على شكل تغـيرات صغيرة في الحمض النووي DNA الذي يمكنه أن ينشط الجين، ويمكنها أيضاً أن تتشكل على هيئة صيغ حـذف بنائية كبيرة في الجين، تمتـد إلى جزء كبير من الكروموسوم. ونظراً لأنه كان من الواجب وقف نشاط جين Rb من أجل تحرير الورم الأرومي الشبكـي وإطلاقه، فقد رأى درايجا أن الطفرة المسؤولة ربما كانت حذف الجـين. وربمـا كان حذف هذا الجزء الكبير من الجين هـو الطريقة الأسرع والأبسط لإعاقته والقضاء على نشاطه.

وفي معظـم الأورام الأرومية الشبكية، كان درايجا يشك في أن الحذف

في نسختــي جــين Rb سيقع في أجزاء مختلفة من الجــين. وبما أن الطفرات تحــدث بشكل عشوائــي، فقد كانت الفرصة لطفرتــين تقعان بالضبط في المنطقة ذاتها من الجين صعبةً جدّاً. ونموذجيّاً، فإن أحد الحذفين قد يتفاعل مــع الطرف الأمامي للجين، في حين قد يتفاعل الحذف الآخر مع الطرف الخلفي، وفي كلتا الحالتين ستكون التداعيات الوظيفية متشابهةً تماماً؛ وهي إيقاف حركة جين Rb، وبالتالي فإن التفاعلين في معظم الأورام سيكونان غير متماثلين، مما يؤثر على جزءين مختلفين من الجين في الكروموسومين.

أدرك درايجــا أنه من النادر التوصل إلى ورم يحذف فيه التفاعلان نفس الجزء من الجين في زوج الكروموسوم. وفي تلك الحالة سيكون ذلك الجزء من الكروموسوم مفقوداً تماماً من الخلية. فإذا ما استطاع درايجا أن يتوصل إلى طريقــة يتعرف من خلالها علــى جزء مفقود تماماً من الكروموسوم 13 في خلية سرطانية للورم الأرومي الشبكي، فإنه بذلك سيصل إلى جين Rb. لقــد كانت تلك أسهل الطرق الإستراتيجيــة، وهي أن تتوصل إلى جين لا يعمل، لذا فقد بحث درايجا عن جينات لا تعمل في تركيبة الخلية.

ولتحديد ذلك الجزء المفقود (الذي لا يعمل) احتاج درايجا إلى محددات تركيبيــة مع الكروموسوم 13، تتمثل في أجزاء صغيرة من الحمض النووي DNA يطلــق عليها المسبار، والتــي كانت متوازيةً بطــول الكروموسوم. وكان بإمكانــه أن يستخدم مسايير الحمضــ النووي بنفس طريقة (تفاعل الالتصــاق) التــي استخدمها فارموســ وبيشوب إبّان فــترة السبعينيات، فــإذا ما وجد جــزء الحمض النووي في خلية سرطانية فإنــه سيلتصق، وإذا لم يوجــد فإنــه لن يلتصــق، ومن ثم سيتــم التعرف على الجــزء المفقود من

الخليـة. وقـد عمل درايجا على جمـع سلسلة من المسابـير، إلا أنه علاوة على ذلك، كان في حاجة إلى مصدر لا يمتلكه غيره، وهو مجموعة ضخمة من الأورام المجمدة. وكانت فرص إيجاد حذف مشترك في جين Rb من الكروموسومـين ضعيفةً، لذا كان عليـه أن يقوم بعمل اختبار على شريحة أكبر للتوصل إلى واحد منهما.

كانـت تلـك إحدى المزايـا المهمة التي يتفـوق بها معمـل درايجا على المعامـل المحترفة الكثـيرة الأخرى في تورنتـو وهوستن. ونـادراً ما كان العلمـاء يغامرون خـارج المعمل للعثور على عينـات بشرية، في حين كان لدى درايجا حجـرة تجميد ملأى بتلك العينات بصفته طبيباً بشريّاً. يقول درايجـا: (لقد كنت أقوم بتخزين الأورام بشكل كبير)، كما لو كان طفلاً مولعـاً بجمع الأشياء. وأضاف: (نشرت بـين الأطباء والمرضى أنني كنت أبحـث عن حالات الـورم الأرومي الشبكي، وفي كل مـرة كان أحدهم يقـع على حالة يخبرني مباشرةً لآخُذَ منه عينةً. وبالفعل كنت أهرول إليهم راكبـاً أو ماشياً لجمع العينات وجلبها إلى هنـا، بل وكنت أعرف المرضى بالاسـم). وبما أن المرض كان ينتشر في العائلات، فإنني كنت أدعوهم إلى منـزلي لأعرف إذا ما كان لهـم أخٌ أو أختٌ أو قريبٌ يعاني من هذا الورم، وفي بعض الأحيان كانت لدي القدرة على أن أتنبأ بهذا النوع من الأورام حتى قبل تشخيصه.

كان درايجا يعمل على استخلاص الكروموسوم من الأورام أسبوعاً بعد الآخر، ثم يستخدم المسبار ليسبر أغواره، فإذا ما توصلت المسابير إلى شيء ما، فإنها كانت تخرج إشارة على مادة هلامية، وإذا لم يجد المسبار شيئاً لم

تكن هناك إشارة. وذات صباح –وبينما كان درايجا يختبر مجموعةً أخرى مــن الأورام في المعمل– لمح في أحــد الأورام فراغاً. وكان المسبار H3–8 –كمــا أسماه درايجا– قــد أزيل من كلا الكروموسومــين في هذا الورم، وشعــر درايجــا بالنشوة الشديــدة، وقال: (كانت تلك هــي اللحظة التي شعرت فيها بأن بــين أيدينا جيناً، وبأنني توصلت إلى جين الورم الأرومي الشبكي).

•••

عــثر درايجا على جــزء من الحمضــ النووي DNA مفقــوداً في الخلايا الورمية، وكان عليــه حينئذ أن يتوصل إلى الجزء الآخر الموجود في الخلايا الطبيعيــة، وذلك ليتمكن من فصل جين Rb. كان درايجا في ذلك الوقت كالبهلــوان الذي يقف على حافة الحبل، فقــام باستنفار معمله ذي الغرفة الواحدة للبحث في هذا الأمر، إلا أنه لم تكن لديه المهارات الكافية لفصل الجينات، كما كانت مصادره محدودةً، وبالتالي كان بحاجة إلى المساعدة. وكان درايجــا قد سمع أن الباحثين في معمل واينبــيرج يبحثون أيضاً عن جين الورم الأرومي الشبكي، فوجد أن الخيارات المتاحة أمامه قاسية؛ فإما أن ينضم إلى فريق واينبيرج، أو يحاول عزل الجين بمفرده ويخسر السباق.

كان العــالِم ستيــف فرينــد Steve Friend من معمل واينبــيرج هو الذي يعمــل على فصل الجين Rb، وهو عالم جينــات، وكان يتسم بالمرح وخفة الدم، فضلاً عن كون مختصّاً بعلم الوراثة الجزيئي. وكان في معرض حديثه مــع درايجا يتنــاول اهتمامه بالجين Rb، وعلى العكــس من درايجا الذي كان يعمل مع عينــات الأورام المتزايدة، كان فريند يعمل على مجموعة من

الخلايا الطبيعية التي كان الجين Rb فيها سليماً تماماً. كان منهج فريند يتمثل في العثـور على الجينات التي كانـت موجودة في الخلايا البصرية الطبيعية، ومن ثم العمل على تحديد غير الطبيعي منها في الورم الأرومي الشبكي.

وبالنسبة لدرايجا كانـت الطريقتان متممتين لبعضهما بوضوح، حيث إنـه تمكن من تحديد جـزء مفقود من الحمض النـووي DNA في الأورام، والسـؤال الـذي يطـرح نفسه هنا هـو: هل بوسـع فرينـد وواينبيرج أن يستخرجـا الجين السليم من خلية طبيعية؟ ومن ثم تم الاتفاق على التعاون بـين المعملين، وعندما توصل درايجا إلى اكتشافـه في ذلك المسبار سارع إلى معمـل واينبيرج لاستكمال بحثه هناك. أجرى فريند تجربةً سريعةً على مسبـار درايجا مستخدمـاً نظرية (تفاعل الالتصـاق sticking reaction) مـرة أخرى للإيقـاع بالجين الخلوي الطبيعي الـذي التصق بمسبار H3–8 ومـن ثم فصله. وكمـا كان متوقعاً كان الجين الـذي تم فصله موجوداً في الكروموسـوم 13، وعندمـا اختبر درايجا الجين الـذي تم اختياره من بين عينات الأورام الأخرى، وجد بالتحديد ما كان نودسون يفترضه منذ أكثر مـن عقد، وهـو أن كل خلايا الورم الأرومي الشبكـي كانت فيها أنشطة معطلـة في نسختي الجين، بينما احتوت الخلايا الطبيعية نسختين طبيعيتين من الجين، ومن ثم كان الجين الذي فصله فريند –بلا شك– هو الجين Rb.

وفي أكتوبـر عام 1986 نشر فريند وواينبيرج ودرايجا ما توصلوا إليه في مجلة (نيتشر) Nature العلمية، وكان ذلك المقال إضافةً مهمةً ورائعةً لبحث الجـين ras الذي أجراه واينبيرج، وهو تحديد طليعة الجين الورمي ومضاده (جين Rb). وكتب واينبيرج يقول: (منذ خمسين عاماً تمكن نودسون من

وضـع قاعدة نظرية لتكون الورم الأرومي الشبكـي بعد أن توصل إلى أن حدثـين جينيين على الأقل سيكونان سببـاً لإحداث ورم.. لقد قمنا بعزل (جين بشري) يمثل فصيلاً من تلك الجينات)؛ يقصد مثبط الورم.

ما تزال ماهية ما يقوم به الجين Rb في الخلية الطبيعية لغزاً محيراً، بل حتى اسمه يعتبر تسمية خاطئةً؛ فالجين Rb والورم الأرومي الشبكي لا يتحولان فقط في الحالات النادرة لأورام العين لدى الأطفال. وعندما اختبر العلماء الجـين الذي قام بفصله فريند ودرايجا ووانبيرج في أورام سرطانية أخرى في أوائل التسعينيات، توصلوا إلى أن طفرة ذلك الورم تتشكّل بصفة عامة لدى البالغين في سرطانات الرئـة والعظم والمريء والثدي والمثانة. ومثلها مثل الجين ras، يتم التعبير عنها في كل خلية منقسمة تقريباً، وهي غير نشطة في مجموعة كاملة من الخلايا الخبيثة، وبالتالي فإن تسميتها بالورم الأرومي الشبكي يبخس هذا الجين قدره من حيث التأثير والعمق والبراعة.

يعمـل جين ورم الورم الأرومي الشبكـي على تشفير بروتين يسمى أيضاً Rb لـه (جيـب) جزيئي عميق، ومهمة هـذا الجين الرئيسـة أن يتصل بعدد مـن البروتينات الأخرى ويبقيها في ذلك الجيـب ليحميها من الانقسامات النشطـة للخلايا. وعندما تنقسم الخلية فإنها تـزود الجين Rb بمجموعة من الفوسفـات، الـذي يعطي إشـارات جزيئية تعطل الجينـات، ومن ثم يجبر البروتين أن يترك شريكه. بعد ذلك يعمل الجين Rb كحارس لانقسام الخلية، ممـا يفتح الباب أمام سلسلة مـن الجزيئات المهمة في كل مرة يتم فيها تنشيط انقسـام الخليـة وإغلاقها بإحكام عندمـا تتم عملية انقسـام الخلية. وتعمل الطفـرات في الجـين Rb على عـدم تنشيط هـذه الوظيفة، وتـدرك الخلية

السرطانية أن بواباتها مفتوحة دوماً وغير قادرة على وقف عملية الانقسام.

•••

كانت عملية استنساخ الجين ras والورم الأرومي الشبكي –الجين الورمي ومضاده– لحظةً نوعيةً فارقةً في تاريخ علم وراثة السرطان؛ ففي خلال عقد من الزمان –وتحديداً في الفترة ما بين 1983 و–1993 ظهرت سريعاً مجموعةٌ من الجينات الورمية والجينات المضادة لها (الجينات المثبطة للورم) في الخلايا البشرية، حيث ظهرت الجينات الورمية myc وneu و fos وret وakt، (جميعها جينات ورمية) كما ظهر أيضاً p53 وVHL وAPC (وهي جينات مثبطة للورم). أما الفيروسات القهقرية –وهي الفيروسات حاملة الجينات الورمية– فقد أخذت في الانقراض، وبدأت نظرية فارموس وبيشوب التي تقول إن الجينات الورمية ما هي إلا جينات جزيئية نشطة تثبت صحتها مع العديد من أشكال السرطان. كما ثبتت صحة الافتراضية التي تقوم على أن الجينات المثبطة للورم ما هي إلا جينات كانت بحاجة إلى إبطال عملها في جزئي الكروموسوم. وبدأ المفهوم العام لفكرة التسرطن يتضح شيئاً فشيئاً، فلقد كانت الخلية السرطانية عبارة عن آلة ضعيفة معطلة، وكانت الجينات الورمية هي مسرعاتها المنشِّطة مثبطات الورم الخاملة هي كوابحها المفقودة[1].

---

(1) على الرغم من أن السرطان عالميّاً لا يحدث بسبب الفيروسات، فإن بعض الفيروسات تتسبب في الإصابة بسرطانات معينة، مثل فيروس الورم الحليمي البشري HPV، والذي يسبب سرطان عنق الرحم.
وعندما تم التوصل إلى رموز آلية حدوث هذا النوع من السرطان في عام 1990، تبين أن هذا النوع من الأورام يعمل على تنشيط إشارات الجين Rb والجين p53، ليؤكد بذلك دور الجينات داخلية المنشأ في الإصابة بالسرطانات التي تحدث بسبب الفيروسات.

وفي أواخر الثمانينيات من القرن العشرين خرج اتجاه بحثي آخر بأفكار ثرية عن الجينات التي لها علاقة بالسرطان. وكان ذلك البحث قد أُجري في السابق، فمنذ تقرير دي غوفيا عن العائلة البرازيلية التي كانت تعاني من أورام في العين عام 1872، كشف علماء الوراثة عن العديد من الحالات في العائلات الأخرى التي كانت تحمل السرطان في جيناتها. وكان السرطان يلاحق تلك العائلات جيلاً بعد آخر، ليظهر مرةً تلو الأخرى في الآباء والأبناء والأحفاد. وقد ميز علماء الوراثة بعض الملامح في تلك العائلات، وهي أن سلسلة السرطان في كل عائلة كانت محدودةً ومكررةً في الغالب، ففي بعض العائلات تجد سرطانات تصيب القولون والمبيض. وفي عائلات أخرى تجد سرطان الثدي والمبيض أيضاً، وكانت عائلات أخرى تعاني من الساركوما والليوكيميا والورم الدبقي. ومن الملامح الأخرى التي ميزها علماء الوراثة هي أن الأنماط نفسها غالباً ما تظهر مرةً أخرى في عائلات مختلفة، لتشكل متلازمةً جينيةً عامةً، ففي متلازمة لينش (لصاحبها هنري لينش Henry Lynch) تكررت الإصابة بسرطان القولون والمبيض والمعدة والمرارة في جيل تلو الآخر، وفي متلازمة لاي-فروميني Li–Fraumeni، تكررت أيضاً إصابات بسرطان العظم وساركوما الأحشاء واللوكيميا وأورام المخ.

وباستخدام التقنيات الوراثية الجزيئية القوية، تمكن علماء الوراثة المختصون بأمراض السرطان إبَّان الثمانينيات والتسعينيات من استنساخ وتحديد بعض تلك الجينات المرتبطة بالسرطان. وكان الكثير من جينات السرطان العائلية تلك -مثل الجين Rb- جينات مثبطة (وإن تم العثور في

بعض الأحيان على جينات سرطانية)، وكانت معظم هذه المتلازمات نادرةً وعابرةً، -وهي التي تم اقتراحها لأول مرة من عالمة الوراثة ماري كلير-كينج Mary Claire-King ثم استنسخت بصورة نهائية من قبل فريق مارك سكولنيك في شركة Myriad Genetics الصيدلانية. كان BRCA-1؛ هو الجين الذي يمهد بقوة لسرطان الثدي والمبيض، ويمكن العثور على BRCA-1 فيما يصل إلى واحد في المئة من النساء من شريحة سكنية محددة، الأمر الذي يجعله واحداً من أكثر الجينات البشرية المتعلقة بالسرطان شيوعاً.

في أوائل التسعينيات اجتازت اكتشافات بيولوجيا السرطان الفجوة بين أورام بايتون روس Peyton Rous والأورام البشرية، لكن الأصوليين ما يزالون متشككين؛ فشبح روبرت كوش Robert Koch ما يزال يخيم على النظرية الوراثية للسرطان، وقد كان كوش يرى أن معايير تحديد عامل (مسبب) للمرض تتمثل في:

(1) كونه موجوداً في الكائن الحي المريض.

(2) كونه قادراً على أن يكون معزولاً عن الكائن الحي المريض.

(3) تمكنه من إعادة خلق المرض عن طريق حاضن ثانوي له عندما ينتقل من الكائن الحي المريض.

وقد اتفقت الجينات الورمية في المعيارين الأولين؛ إذ تم العثور عليها في خلايا سرطانية، كما تم عزلها من خلايا سرطانية، ولكن لم يستطع أحد أن يثبت أن جين السرطان بإمكانه التسبب في حدوث ورم حميد في حيوانات التجارب.

وفي منتصف الثمانينيات تمكن اختصاصيو علم الوراثة –عن طريق سلسلة من التجارب المميزة– من ملاءمة المعايير النهائية لكوتش Koch. ففي عام 1984 ابتكر علماء الأحياء –ممن كانوا يعملون على الخلايا الجذعية– تقنيةً جديدةً تسمح لهم بإدخال جينات خارجية في أجنة الفئران، ومن ثم توليد فئران من تلك الأجنة، أي أنهم استطاعوا توليد (الفئران المعدلة وراثيّاً). استغل علماء الوراثة المختصون بالسرطان هذه الفرصة، وكان من بين الجينات الأولى التي سيتم إدخالها إلى الفئران c–myc؛ وهو الجين الورمي الذي اكتُشف في الخلايا اللمفاوية.

وباستخدام تكنولوجيا الفئران المعدلة وراثيّاً، قام فريق فيليب ليدر Philip Leder من جامعة هارفارد بتغيير الجين c–myc في الفئران، بَيْدَ أن الفريق أراد التأكد من أن نسيج الصدر لدى الفئران سيعمل على إبراز الجين (وقد لا يتم تنشيط الجين Myc في جميع الخلايا، فإذا ما كان قد تم تنشيطها بشكل دائم في الجنين، فإنه سيتحول إلى كرة من الخلايا مفرطة التكاثر، ثم يعود ويموت من خلال آليات غير معروفة. وكانت الطريقة الوحيدة لتنشيط الجين myc في فأر حي تتمثل في تقييد التنشيط لينحصر في مجموعة فرعية من الخلايا، وبما أن ليدر كان عاكفاً على دراسة سرطان الثدي، فقد وقع اختياره على خلايا من الثدي). أطلق ليدر على ذلك الفأر اسم (الأنكوماوس) OncoMouse أو (الفأر الورمي). وفي عام 1988 نجح في الحصول على براءة اختراع عن (الفأر الورمي)، ليكون ذلك أول حيوان تصدر عليه براءة اختراع في التاريخ.

وتوقع ليدر أن تنفجر فئرانه المحورة وراثيّاً بالسرطان، إلا أنه تفاجأ

بــأن فئرانه الورمية أظهرت أنواعاً من السرطانات الخاصة بالفئران. وعلى الرغم من حقن كروموسوماتها بتلــك الجينات الورمية، فإن تلك الفئران أُصيبــت بــأورام ثدي صغيرة أحادية الجانب لم تكــن موجودةً حتى وقت متأخــر من حياتها. بل إن الأكثر إثارة للدهشة تمثل في عدم ظهور الأورام علــى الفئران إلا بعد الحمــل، مما يوحي بأنه كانت هنــاك حاجة لتأثيرات بيئية –مثــل الهرمونات– لتحقيق الانتقال الكامــل لخلايا الثدي. وكتب ليــدر يقــول: (إن الجينات myc النشطة لا تبدو كافيــةً لنمو هذه الأورام، ولــو كان ذلك هو الحال لتوقعنا نُمُوّاً مشابهــاً لأشكال متعددة من الأورام التــي تتضمن جميع الغــدد الثنائية للثدي والخاصة بالأنــواع الخمسة من الحيوانــات التي تحمل الأورام ذاتها. وبدلاً من ذلك تشير نتائجنا إلى اثنين مــن المتطلبــات الإضافية على الأقل، واحد منها قــد يتمثل في كونه حدثاً تحوليّاً آخر، في حين يبــدو الآخر على شكل بيئة هرمونية متصلة بالحمل، وهو ما توضحه فقط هذه الدراسات المبدئية).

ولاختبــار دور الجينات الورمية الأخرى والمحفــزات البيئية، أعدَّ ليدر فــأراً ورميّاً آخر، وزرع فيــه اثنين من الجينات الورميــة الأولية النشطة – وهمــا ras وmyc– في الكروموســوم لتظهــر في خلايا الثــدي. وخلال أشهــر ظهرت أورام متعددة في غــدد الثدي لدى تلك الفئران، لذا فقد تم بشــكل جزئي تحسين بيئة هرمونيــة للحمل، إلا أن عدداً قليلاً من النسائل السرطانيــة بدأ يظهر على فئران الــ ras–myc. فعلى الرغم من أن ملايين خلايــا الثدي كانت تحتوي جينات نشطــة من الجين ras والجين myc، إلا أن العشرات من بين تلك الملايين من الخلايا ذات الجينات الورمية الكثيفة

هي التي تحولت فقط إلى أورام حية حقيقية.

وتعـد هـذه التجربة تاريخيـة؛ حيث تم وضع سرطـان صناعي في أحد الحيوانات، وكمـا يذكر اختصاصي علم الوراثة كليـف تابين: (فإن علم الوراثـة المختص بالسرطان قد بلغ آفاقاً جديـدة، فلم تكن تلك التجارب مجـرد تعامل مع الجينات والطرق والكتل الاصطناعية في المختبر فحسب، بـل كانت ورماً حقيقيّـاً ينمو داخل الحيـوان). وقد انتهـي أخيراً صراع بايتون روس الطويل مع المبدأ القائل بأن السرطان لم يكن لينتج في كائنات حية عن طريق تغيير مجموعة محددة من الجينات الخلوية.

السمات المميزة للسرطان

(لا أريـد الخلود للأبد من خـلال أعمالي.. أتمنى الخلود للأبد بأن أبقى حياً أعيش للأبد بألا أموت)[1]

وودي ألان
Woody Allen

كان الفـأر الورمي لفيليب ليدر يتحـرك داخل قفصه في المعمل الخاص بكليـة طب هارفارد، وقد ظهرت على فخذيـه الصغيرين آثار ذات معانٍ كبيرة.. لقد جسـد الفأر نضج علم وراثة السرطان؛ حيث نجح العلماء في إيجـاد أورام حقيقيـة حية (وليس فقـط مجرد بؤر ذابلـة في أطباق بتري) عن طريق المعالجـة الاصطناعية لاثنين من الجينات هما ras وmyc في هذا الحيـوان. وقد أثارت تجربـة ليدر مزيداً من الأسئلة حـول نشوء السرطان حتى الآن. السرطان ليس مجرد وجود ورم في الجسم؛ بل هو المرض الذي يهاجـر ويتطور ويغزو الأجهـزة، ويدمر الأنسجة، ويقـاوم العقاقير. ولم يـؤدِّ تنشيط اثنين من طليعة الجينات الورميـة إلى إيجاد متلازمة كاملة من السرطـان في كل خلية من خلايـا الفأر. لقد أوضح علـم وراثة السرطان الكثير عن نشـأة السرطان، لكن كما يبدو واضحـاً، فإن هناك الكثير من الأشياء التي ما تزال بحاجة إلى الفهم.

(1) مؤلـف ومخـرج سينمائي أمريكي. ولد في ديسمبر 1935 م، في نيويورك، رشح لجوائز الأوسكار إحدى عشرة مرة، نال منها ثلاثاً. من أشهر أفلامه (آني هول)، (مانهاتن)، (حنا وأخواتها).

إذا كان اثنــان من الجينات الورمية غير كافيَيْن لإيجاد السرطانات، فكم عدد طليعة الجينات الورمية وجينات منع تكاثر الأورام الواجب توافرها؟ ومـا الخطوات الوراثية اللازمة لتحويـل الخلية الطبيعية إلى خلية سرطانية؟ بالنسبة للسرطانات البشرية لا يمكن الإجابة عن هذه الأسئلة تجريبيّاً، وبعد كل ذلـك لا يمكن للمرء (إيجاد) سرطان بشري على نحو استباقي ومتابعة تنشيط الجينــات وتعطيلها. لكن يمكن الإجابة علــى الأسئلة بأثر رجعي؛ ففي عــام 1988 وباستخدام عينات من الإنسان، قــام طبيب يُدعى بيرت فوجيلستايــن Bert Vogelstein بجامعة جونز هوبكنز الطبية في بالتيمور بوضــع وصف لعدد من التغيرات الجينيــة اللازمة لتنشيط السرطان. وظل هذا التســاؤل يلح على فوجيلستاين بصيغٍ مختلفــة على مدار نحو عقدين من الزمان.

كانــت الملاحظات التي أدلى بهــا بوش وبابانيكــولا وأوسكار أورباخ في الخمسينيــات بمثابــة عامل إلهــام لفوجيلستاين، وقد عمــل بابانيكولا وأورباخ في مختلف أمراض السرطان. ولاحظ الاثنان أن السرطان لا ينشأ مباشــرةً من خليــة طبيعية، لكنه يتراخى في كثير مــن الأحيان أثناء ولادته، ثــم يمر بمراحل انفصالية ومراحل انتقالية بين الخلية العادية بالكامل والخلية الخبيثــة. وقبــل عقود من ظهــور سرطان عنق الرحــم في شكله الهجومي العنيــف، كان بالإمــكان ملاحظــة جدائــل الخلايا محتملــة التسرطن غير المتغلغلــة في الأنسجة وهي في خطواتهــا الأولى من مسيرتها المروعة نحو السرطــان. (يعــد تحديد مرحلــة الخلايا محتملــة التسرطن والقضــاء عليها قبــل أن ينتشر السرطــان هو الأساس الذي بُنيت عليــه مسحة بابانيكولا و

Pap Smear). وبالمثـل، لاحظ أوربـاخ مرحلة الخلايا محتملة التسرطن في الرئتين لدى المدخنين قبل فترة طويلة من ظهور سرطان الرئة. وخضع أيضاً سرطـان القولون في البشر لخطوات متدرجـة وتغيرات منفصلة في تطوره من مرحلة ما قبل احتمال التسرطن غير الغازي noninvasive والتي تُسمى الورم الغـدّي adenoma إلى المرحلـة النهائية عالية التغلغـل والتي تُسمى الكارسينوما الغازية invasive carcinoma.

اختار فوجيلستاين دراسة هذا التطور في سرطان القولون، فجمع عينات من المرضى الذين يمثلون كل مرحلة من مراحل سرطان القولون، ثم جمع سلسلـةً من أربعة جينـات سرطانية بشريـة –الجينات الورميـة ومثبطات الأورام– وأجـرى عمليـة تقييـم لكل مرحلـة من مراحـل السرطان في العينات ليلاحظ عمليات التنشيط والتعطيل في هذه الجينات الأربعة.[1]

وبمعرفـة المغايـرة الخاصة بـكل سرطان، قـد يفترض المـرء بسذاجة أن السرطـان في كل مريض قد امتلك التسلسـل الخاص به في شكل طفرات جينيـة ومجموعة فريدة مـن الجينات المتحورة. لكـن فوجيلستاين توصل إلى وجـود نمـط متوافـق للغاية في عينات سرطـان القولون؛ ففـي العديد مـن العينات والمرضى حدثت تحولات في مراحـل السرطان بالتوازي مع الطفـرات نفسها في التغيرات الجينية. إن الخلايـا السرطانية لا تعمل على تنشيـط الجينات أو تعطيلها على نحو عشوائـي، لكن التحول من مرحلة

(1) في عـام 1988 تم التعـرف على الهوية الدقيقة لجين وحيد هو ras، أمـا الجينات الثلاثة الأخرى فهي جينات بشرية مضادة للأورام، على الرغم من معرفة هويتها لاحقاً.

احتمــال التسرطن إلى مرحلــة السرطان الغــازي invasive cancer يرتبط بتنشيط الجينات وتعطيلها في تسلسل نمطي دقيق.

وفي عام 1988 كتب فوجيلستاين في مجلة نيو إنجلاند الطبية يقول: (لقد تراكمــت التعديلات الجزيئية الأربعة في شكل يــوازي التقدم الإكلينيكي لــلأورام). وقد لاحــظ أنه: (في مرحلــة مبكرة من عمليــة النمو الورمي الخبيث تظهر خلية القولون متفوقةً في النمو على غيرها من الخلايا لتشكل خلايــا صغيرة مــن الأورام الحميدة. وخــلال نمو (هذه) الخلايــا غالباً ما يحــدث تطور مهم في الجــين ras، وفي النهاية يحدث فقدان للخلايا التي تمنع تكاثر السرطان ربما يصاحبه تطور الورم الحميد إلى سرطان صريح).

منــذ أن وقع اختيــار فوجيلستاين على قائمته المكونــة من أربعة جينات لم يستطــع تحديد العدد الإجمالي من الجينــات اللازمة لمسيرة السرطان (لم تسمــح التكنولوجيــا المتاحة في عام 1988 بمثل هــذا التحليل، فكان عليه الانتظار لعقدين من الزمان لتصبح هذه التكنولوجيا متاحة). لكنه نجح في إثبات نقطة مهمة، وهي أن هناك مسيرةً وراثيةً منفصلةً. وكان بابانيكولا وأوربــاخ قــد وَصَفَا التحــوُّل المرضي للسرطــان باعتباره عمليــةً متعددة الخطوات، بدءاً من مرحلة احتمال التسرطن ثم مرحلة التحول إلى سرطان غــازي. وأثبت فوجيلستايــن أيضاً أن التطور الجينــي للسرطان عبارة عن عملية متعددة الخطوات.

كان ذلــك باعثاً على الارتياح، ففي السنوات العشر ما بين 1980 وحتى 1990، تم اكتشاف طليعة الجينات الورمية والخلايا التي تمنع تكاثر الأورام بأعــداد كبيرة في جينوم الإنســان –حوالي 100 من هذه الجينات عند آخر

إحصــاء- حيث أثارت وفرتها بهذا الشكل سؤالاً مزعجاً مفادُه: إذا كان الجينــوم مختلطاً بشدة مع جينــات متطرفة داخل جســم الإنسان، تترقب هذه الجينات دفع إحدى الخلايا تجاه السرطان بشكل سريع، فلماذا إذن لا ينفجر الجسم البشري من مرض السرطان في كل دقيقة؟

إن علمــاء وراثة السرطــان لديهم إجابتــان لهذا الســؤال: أولاً: طليعة الجينــات الورمية تحتاج إلى التنشيــط عبر الطفرات، والطفــرات نادراً ما تحــدث. ثانياً: تحتاج الجينات التي تمنع تكاثر الأورام أن تكون غير نشطة، لكــن غالباً يوجد نسختان مــن كل جين من جينات منــع تكاثر الأورام، وبالتــالي يلزم وجــود طفرتين مستقلتــين لتعطيل الجينات التــي تؤدِّي إلى منــع تكاثر الأورام، وهذا أمر نادر الحدوث. ومن جهته قدم فوجيلستاين الجــواب الثالث مفترضاً أن تنشيط أي جين مــن الجينات أو تعطيله يؤدِّي إلى الخطــوات الأولى فقــط نحو التَّسَرْطُــن. وقد تكون مســيرة السرطان طويلةً وبطيئةً وتمر عبر العديد من الطفرات في العديد من الجينات وبشكل متكرر. ومن الناحية الجينية لا تقف الخلايا على حافة الهاوية من السرطان، لكنها تُجر نحو الهاوية بخطوات متدرجة وغير مترابطة.

•••

وفي الوقــت الــذي كان فيه بــيرت فوجيلستاين يصف المســيرة البطيئة للسرطان من طفــرة الجين إلى طفرة أخرى، كان علماء بيولوجيا السرطان يتحققون من وظائف هذه الطفرات. فوجدوا أن طفرات الجينات الورمية يمكن وصفهــا بإيجاز في فئتين: تنشيط طليعة الجينــات الورمية أو تعطيل الجينــات التــي تمنع تكاثــر الأورام. لكن على الرغم مــن أن الانقسام غير

المنتظم للخلايا يعد السمة المميزة للسرطان، فإن الخلايا السرطانية لا تنقسم فحسب؛ بل إنها تهاجر من مكان لآخر داخل الجسم، وتدمر الأنسجة الأخرى، وتغزو الأعضاء، وتستعمر المواقع البعيدة داخل الجسم. ولفهم متلازمة السرطان بشكل جيد يجب على علماء البيولوجي ربط طفرات الجينات في خلايا السرطان بالسلوك المعقد والشاذ ومتعدد الأوجه لهذه الخلايا.

تقوم الجينات بتشفير البروتينات، وتعمل البروتينات في كثير من الأحيان كمحولات جزيئية صغيرة، حيث تقوم بتنشيط بعض البروتينات وتعطيل البعض الآخر، إلى جانب تشغيل التحويلات الجزيئية وإيقافها داخل الخلية. وبالتالي يمكن استخلاص رسم تخطيطي لمثل هذه المفاهيم عن أي بروتين:

البروتين (أ) يشغّل البروتين (ب) الذي يقود بدوره تشغيل البروتين (ج) وإيقاف البروتين (د) الذي يقوم بدوره بتشغيل البروتين (هـ) داخل الخلية وهكذا دواليك. ويطلق على هذه المتوالية الجزيئية مسارات إشارة البروتين، وهذه المسارات نشطةٌ باستمرار في الخلايا، حيث تسمح بإدخال الإشارات وإخراجها، وبالتالي تتيح للخلية القيام بوظيفتها في البيئة التي تعيش فيها.

تقع طليعة الجينات الورمية والجينات التي تمنع تكاثر الأورام –والتي تم اكتشافها عن طريق علماء البيولوجيا– في مراكز مسارات الإشارات تلك. فالجين ras –على سبيل المثال–يعمل على تنشيط بروتين يسمى Mek، حيث يقوم هذا البروتين بدوره بتنشيط البروتين ERK، والذي يعمل في

نهايـة المطاف على تسارع انقسام الخلايا من خلال خطوات عدة. وهذه السلسلة من الخطوات –التي يطلق عليها مسار Ras–Mek–Erk– منظمة بإحـكام في الخلايا الطبيعيـة، وبالتالي منظمة بإحـكام في انقسام الخلية. ويؤدي التنشيط المزمـن والدائم للبروتين (RAS) في الخلايا السرطانية إلى تنشيط البروتـين Mek، والذي ينشّط البروتين Erk بشكل دائم، مما يؤدي إلى حـدوث انقسـام غير منضبط بالخليـة، ويعني ذلك الانقسـام الفتيلي المرضي.

لكـن مسـار ras النشـط (Ras – Mek – Erk) لا يتسبـب في تسارع انقسـام الخلايا فقط، بل يتقاطـع أيضاً مع طرق أخـرى لتفعيل عدد آخر مـن (سلوكيـات) الخلايا السرطانيـة. في مستشفى الأطفـال في بوسطن في التسعينيـات، أظهر الجـراح العالمي جودا فوكمـان Judah Folkman أن هنـاك مسـارات إشارة داخل الخلايـا السرطانية –ومنهـا الجين ras– تعمل علـى تحفيز الأوعية الدمويـة المجاورة للنمو. وبالتـالي يمكن للورم (اكتساب) إمدادات الدم من خلال تحفيز شبكة من الأوعية الدموية لتنمو حـول نفسهـا وتتزايد بعد ذلـك في شكل كتل عنقوديـة كحبات العنب حول تلك الأوعية الدمويـة، وهي الظاهرة التي أطلق عليها فوكمان اسم ورم الأوعية الدموية.

ثم توصـل ستـان كورسمايـر Stan Korsmeyer –زميـل فوكمان في جامعة هارفارد– إلى أن هناك مسارات أخرى نشطة في الخلايا السرطانية تنشـأ في الجينـات المتحورة، والتي تمنع أيضاً مـوت الخلية. وبالتالي تعمل علـى تزويد الخلايا السرطانية بالقدرة على مقاومة إشارات الموت، وهناك

مسارات أخرى تسمح للخلايا السرطانية باكتساب القدرة على الحركة والقدرة على الانتقال بين الأنسجة، مما يؤدِّي إلى بدء النمو الثانوي للأورام الخبيثة. وهناك سلاسل أخرى من الجينات التي تتكاثر في بيئات معادية، مثل الخلايا السرطانية التي تنتقل عبر مجرى الدم وتتمكن من غزو الأجهزة الأخرى، ولا يمكن إيقافها أو تدميرها في بيئات غير مصممة لبقائها على قيد الحياة.

باختصار، لم يكن السرطان مجرد موروث جيني في الأصل، بل هو الموروث الجيني في شكله المكتمل. وتتحكم الجينات غير العادية في جميع جوانب السلوك السرطاني، فسلاسل الإشارات غير العادية –التي منشؤها الجينات الطافرة، وتنتشر داخل الخلية السرطانية– تعمل على تعزيز البقاء على قيد الحياة، وتسريع وتيرة النمو، مما يسهل التنقل، وتجنيد الأوعية الدموية، وتعزيز التغذية، واكتساب الأكسجين، الأمر الذي يضمن استدامة حياة السرطان.

هذه السلاسل من الجينات –على وجه الخصوص– كانت عبارة عن انحرافات لمسارات الإشارة التي يستخدمها الجسم في الظروف العادية. و(الجينات الحركية) التي يتم تنشيطها بواسطة الخلايا السرطانية، على سبيل المثال، هي الجينات نفسها التي تستخدمها الخلايا الطبيعية عندما تتطلب الحركة خلال الجسم، مثل الخلايا المناعية عند الحاجة للتحرك في اتجاه موازٍ للعدوى. ويستغل ورم الأوعية الدموية الطرق نفسها التي تستخدم عند إنشاء الأوعية الدموية لتضميد الجروح، ولا يوجد شيء جديد أو دخيل، فحياة السرطان خلاصة الحياة في الجسم، ووجوده مرآة

مَرضيَّـة لنا. لقد حـذرت سوزان سونتاج من فكـرة إثقال المرض بالكثير مـن الصور المجازية، لكن هذه ليست استعـارة مجازية، فعند الوصول إلى الجوهر الجزيئي الأصلي لخلايا السرطان نجد أنها عبارة عن نسخ من ذواتنا مفرطـة النشاط، لها القدرة على البقاء على قيـد الحياة، وتتسم بالعدوانية والخصوبة وعدم الترابط، كما أنها تعد نسخاً مبتكرة من أنفسنا.

•••

بـدأ علمـاء بيولوجيا السرطـان، في أوائل التسعينـات في وضع نموذج لنشـوء السرطـان من حيـث التغيرات الجزيئيـة في الجينـات، ولفهم هذا النمـوذج دعونا نبدأ مـع الخلية العاديـة، ولْنفترض أن هنـاك خليةً رئويةً موجودةً في الرئة اليسرى لأحد العاملين في أجهزة السلامة الخاصة بإطفاء الحرائق يبلغ من العمر أربعين عاماً. وفي صبيحة أحد الأيام في عام 1968، استقرت شظية دقيقة من الأسبستوس خارجة من الأجهزة في الهواء ومنها إلى منطقـة قريبة من خلية الرئة تلـك داخل جسم هذا الموظف، ثم تفاعل جسده مع هـذه الشظية بحدة. وبـدأت الخلايا الموجـودة حول الشظية في الانقسـام بشراسة، مثل جرح ضئيل يحـاول أن يندمل، وبدأت خلايا مكتلة clump cells صغيرة مشتقة من الخلية الأصل تنشأ في الموقع.

وفي إحـدى هذه الخلايا المتكتلة حدثت طفـرة عرضية مهمة في الجين ras، وأدَّت هـذه الطفـرة إلى وجود نسخة نشطة من الجـين ras، فبدأت الخليـة التي تحتوي الجين الطافـر في النمو بسرعة أكبر من جيرانها، وإنشاء تجمـع آخر داخـل التجمع الأصلي للخلايا.. إنهـا لم تصبح خليةً سرطانيةً بعد، لكنهـا خلية تحتوي انقسام غير منضبط للخلايـا مطلق العنان جزئيّاً

مثل السرطانات الأولية.

يمر عقد من الزمــان، وتستمر المجموعة الصغيرة من خلايا ras المتحولة في التكاثــر دون أن يلاحظهــا أحد، حتى في محيــط الرئة، والرجل يدخن السجائــر، والمواد الكيميائية المسببة للسرطــان في القطران تصل إلى محيط الرئــة، وتصطدم مع تكتل الخلايا المتحــورة للجين ras، وتكتسب إحدى الخلايــا في هذه التكتل طفرةً ثانيــةً في جيناتها، مما يؤدِّي إلى تنشيط الجين الورمي.

يمر عقد آخر من الزمان، وتعترض خلية أخرى في هذه الكتلة من الخلايا الثانويــة مســار الأشعة السينية المنحرفــة، فتكتسب طفــرةً أخرى مهمةً، وتعمل الطفــرة في هذه المرة على تعطيل الجين المثبط للورم، فلا يوجد أثر يُذكــر لهذه الطفــرة، إذ إن الخلية تحتوي نسخة ثانيــة من هذا الجين المثبط للــورم. لكن في العام المقبل، تؤدِّي طفرة أخرى إلى تعطيل النسخة الثانية مــن الجين المثبط للورم، مما يؤدِّي إلى وجود خلية تحتوي اثنين من الجينات الورمية النشطة وجين معطَّل مثبط للورم.

والآن تنطلــق المســيرة القاتلــة؛ حيث يبــدأ الانهيار، فتبــدأ الخلايا التي تحتــوي حاليّاً أربــع طفرات في النمو وتتفوق علــى أخواتها. وكلما تنمو الخلايا وتتطور تكتسب طفرات إضافية وتعمل على تنشيط المسارات، مما يؤدِّي إلى وجود المزيد من الخلايا القابلة للنمو والبقاء.

إن طفرة واحــدة في الورم تسمح بتحفيز الأوعيــة الدموية على النمو، وبطفــرة أخرى في هــذا الورم الذي يتغذى على الــدم يتم السماح للورم بالبقاء حتى في مناطق الجسم التي ينخفض فيها الأكسجين.

وتبـدأ الخلايا الطافرة في توليد المزيد والمزيد مـن الخلايا، ويُعطِّل الجين الـذي يزيد من حركة الخلايـا داخل الخلية، ويمكن لهـذه الخلية -بعد أن اكتسبـت القـدرة على الحركـة- الهجرة من خـلال الرئـة إلى الأنسجة والدخـول إلى مجـرى الـدم. وتكتسـب الخلايـا الناشئة عن هـذه الخلية السرطانيـة المتحركة القـدرةَ على البقاء داخل العظـام. وتصل هذه الخلية -بعـد الهجرة عبر الدم- إلى الحافة الخارجيـة للحوض، حيث تبدأ دورة أخرى من البقاء والانتقاء والاستعمار، فهي تمثل النقيلة metastasis الأولى للورم الناشئ في الرئة.

يشعر الرجل بضيق في التنفس بين الحين والآخر، كما يشعر بوخز خفيف من ألم في محيط رئته، وفي بعض الأحيان يشعر وكأن شيئاً ما يتحرك أسفل قفصه الصدري أثناء المشي. ويمـر عام آخر، وتتسارع الأحاسيس، فيزور الرجـل الطبيب ويُجري أشعةً مقطعيةً، فيتبين وجود كتلة ملفوفة كالقشرة حـول قصبة الرئة. ويُجري الرجل فحصاً لعينـة من هذه الكتلة ليكتشف وجود سرطـان بالرئة، ويفحص أحدُ الجراحين الرجـلَ والأشعة المقطعية علـى الصدر ليجد أنـه يتعذَّر إجراء عملية جراحيـة لاستئصال السرطان. وبعد ثلاثة أسابيع من هذه الزيارة يعود الرجل إلى العيادة الطبية يشكو من آلام في أضلاعه وفخذيه، فتكشف أشعة العظام عن وجود ورم خبيث في الحوض والضلوع.

يبدأ العلاج الكيميائي عن طريق الوريد، وتستجيب له الخلايا الموجودة في سرطان الرئة، وتتواصل عملية قتل الخلايا السرطانية عن طريق العلاج، لكـن أثناء العلاج تحدث طفرة أخرى لإحـدى الخلايا السرطانية فتجعلها

مقاوِمـةً لهذا العقـار المستخدَم في علاج السرطان. وبعـد سبعة أشهر من التشخيص الأولي للمريض يُحْدِث الـورم انتكاسـاتٍ في جميع أنحاء الجسم؛ في الرئتين والكبد والعظام. وفي صباح اليوم السابع عشر من شهر أكتوبـر 2004 يستلقي الرجل وهو مُخدَّر كليّاً على سرير بأحد المستشفيات في بوسطـن محاطاً بزوجته وأطفاله، ثم يمـوت الرجل بسبب سرطان الرئة النقيلـي، وما تـزال قطعة من الأسبستوس مستقـرةً في محيط رئته، وعمره آنذاك 76 عاماً.

لقـد بدأت هذه القصـة باعتبارها قصةً مجازيةً عـن السرطان، فالجينات والمـواد المسببـة للسرطـان وتسلسل الطفـرات في هذه القصـة كلها –لا ريـب– افتراضية، لكن الجسم حقيقي بـكل تأكيد.. لقد كان هذا الرجل المريض أول من مات في رعايتي خلال الزمالة التي ذهبت لأحصل عليها في علاج السرطان في مستشفى ماساتشوسيتس العام.

يبدأ العـلاج –كما قلت– بالحكـي، فالمرضى يَـرْوُون قصصاً لوصف المرض، والأطباء يَرْوُون قصصاً لفهمه، ويروي العلم قصتَه لتفسير المرض. وتمثـل هذه القصـة الخاصة بالعوامـل المسرطنة التـي تتسبب في حدوث طفرات في الجينات الداخليـة، وإطلاق العنان لسلاسل المسارات المتتالية في الخلايا التي تنقل عبر الطفرة، والانتقاء، والبقاء –تمثل الخطوط العريضة الأكثر إقناعاً لدينا عن نشأة السرطان.

•••

في خريـف 1999 حضـر روبـرت واينـبرج Robert Weinberg مؤتمراً حول بيولوجيا السرطان في هاواي، وفي وقت متأخر بعد ظهر أحد الأيام

كان واينبيرج في رحلة شاقة مع دوغلاس هَناهَن Douglas Hanahan، متخصص آخر في بيولوجيا السرطان، فمرَّا معاً بسلاسل من الجبال والسهول المنخفضة والحمم البركانية التي تلوح في الأفق من أمامهم ومن خلفهم، حتى وَجَدَا أنفسهما على مقربة من فوهة بركان، يحدق كل منهما فيها.

شابَت حديثَهُما مسحةٌ من الإحباط، فلقد تحدَّثا لفترة طويلة عن ما يبدو حول السرطان كما لو كان خليطاً مذهلاً من الفوضى والاضطراب.

لقد تم وصف الخصائص البيولوجية للأورام بأنها متشعبة بدرجة كبيرة للغاية لتتحدّى أية منظمة ذات مصداقية، ويبدو أنه ليست هناك أية قواعد تنظيمية.

يعلم كل من واينبرج وهناهن أن الاكتشافات خلال العقدين الماضيَيْن تشير إلى وجود قواعد ومبادئ عميقة، وحاليّاً أدرك علماء البيولوجيا الذين يبحثون مباشرةً في كنه السرطان أن الطبيعة المتغايرة للسرطان تتحرَّك فوق سلوكيات وجينات ومسارات. وفي يناير 2000 –وبعد أشهر قليلة من مسيرتهما إلى فوهة البركان– كتب واينبرج وهناهن مقالاً بعنوان (السمات المميزة للسرطان) يلخص هذه القواعد، وكان عملاً طموحاً ومتميزاً تجلت فيه عودة وجهة نظر بوفري Boveri الأصلية حول (السبب الوحيد للسرطان)، بعد ما يقرب من قرن من الالتفاف:

(إننا نناقش القواعد التي تحكم تحول الخلايا الطبيعية في الإنسان إلى سرطانات خبيثة، ونود إيضاح أن الأبحاث على مدى العقود الماضية قد كشفت عن وجود عدد قليل من الصفات الجزيئية والكيميائية الحيوية

والخلويــة –التي تم اكتسابهــا عن طريق قدرات معينــة– التي يشترك فيها تقريباً معظم أنواع السرطانات التي تصيب الإنسان).

كم عدد (القواعــد) إذن التي يتسنى لواينبرج وهناهن استحضارها لشرح السلوك الجوهــري لأكثر من مئة نوع من الأنواع المعروفة والأنواع الفرعية من الأورام؟ لقد كان السؤال جريئاً في توسعه، والجواب سيكون أكثر جرأةً في اقتصاده: إنها ست قواعد. وأضاف: (إننا نتوقع أن تكون القائمة الكبيرة للأنمــاط الجينية الخاصة بخلايــا السرطان عبارة عن مظهــر أساسي لستة من التغييرات في فسيولوجيا الخلية التي تؤدي بشكل جماعي إلى النمو الخبيث).

1 – الاكتفــاء الذاتــي في إشارات النمــو: يحدث تحفيــز مستقل للخلايا السرطانيــة يحملها علــى التكاثر (التكاثــر الفتيلي المرضــي) بحكم تنشيط الجينات الورمية مثل ras أو myc.

2 – عــدم الإحساس بإشارات تثبيط النمو (مضــادة للنمو): تقوم الخلايا السرطانيــة بتعطيل الجينــات الكابتة لــلأورام مثل الــورم الأرومي الشبكي (Rb)، الذي يثبط النمو بشكل طبيعي.

3 – الهرب من موت الخلايــا المبرمج (استماتة apoptosis): تقمع الخلايا السرطانيــة الجينــات والمســارات التي تعمــل على تمكين الخلايــا من الموت وتؤدي إلى تعطيلها.

4 – إمكانيــة الاستنساخ غــير المحدودة: تقوم الخلايــا السرطانية بتنشيط طرق الجينات التي تجعلها باقية حتى بعد أجيال من النمو.

5 – التكــوُّن المستمــر للأوعية الدموية: تكتسب خلايــا السرطان القدرة على استخلاص إمدادها الخاصــ من الدم والأوعية الدموية (تكوُّن الأوعية

الدموية السرطانية).

6 – غـزو الأنسجـة والنقائل: تكتسـب خلايا السرطـان القدرة على الهجرة إلى أعضاء مختلفة وغزو أنسجة أخرى واستعمار هذه الأعضاء، مما يؤدِّي إلى انتشارها في الجسم بالكامل.

كتـب واينـبرج وهناهن أن هـذه القواعد الستـة ليست وصفـاً خيالياً لسلـوك السرطـان، حيث تم تحديد العديـد من الجينـات والمسارات التي تعطي الفرصة لهذه التغـيرات الستة، منها على سبيل المثال وليس الحصر: Rb، myc، ras. والمهمـة الآن هـي توصيل هذا الفهـم السببي لبيولوجيا السرطان العميقة للسعي بحثاً عن العلاج.

(قـد يقول البعض: إن البحث عـن أصل هذا المرض وعلاجه سوف يستمـر على مـدى ربع قرن قـادم بالطريقة ذاتها التي حدثـت في الآونة الأخـيرة، وذلك بإضافـة طبقات أخرى من التعقيـد إلى المؤلفات العلمية التي تعـد معقدةً بالفعل. لكننـا نتوقع خلاف ذلك، فهـؤلاء الذين قاموا بالبحـث في مشكلة السرطان سـوف يمارسون نوعاً مختلفاً من العلم الذي شهدناه خلال السنوات الخمس والعشرين الماضية).

إن النضـج التلقائي لعلم السرطان سوف يخلق نوعاً جديداً من علاج مرض السرطـان، ويفترض واينبرج وهناهـن أنه: (من خلال الوضـوح الكلي لآلية العمـل، سوف يصبح تشخيص السرطان وعلاجـه نوعاً من العلم العقلاني، لا يمكن التعرف عليه بواسطة الممارسين الحاليين)، وبعد التجول لعقود في الظلام الدامس، توصل العلماء أخيراً إلى حل واضح في فهمهم للسرطان، وتلخصت مهمة الطب في مواصلة تلك الرحلة نحو هجوم علاجي جديد.

الفصل السادس

ثمار المساعي الطويلة

(إننا نجني حقّاً ثمار مساعينا الكبيرة)

مايكل جورمان في حديثه إلى ماري لاسكر عام 1985

Michael Gorman Mary Lasker

(ينبغي على المعهد القومي للسرطان –الذي أشرف على الجهود الأمريكية المبذولة في مجال أبحاث ومكافحة السرطان منذ 1971– أن يتبنى هدفاً جديداً طموحاً خلال السنوات العشر المقبلة؛ ألا وهو تطوير عقاقير جديدة من شأنها أن توفر علاجات مدى الحياة للعديد من أنواع السرطان الرئيسة إن لم يكن كلها. لقد أصبحت هزيمة السرطان حاليّاً طموحاً واقعيّاً؛ لأننا عرفنا إلى حد بعيد –وبعد طول انتظار– خصائصه الجينية والكيميائية الحقيقية)

جيمس واطسون، عام 2009

James Watson

(كلما كانت هناك قوة أكثر كمالاً صعُب كبح جماحها)

قول منسوب إلى القديس توما الأكويني

Saint Aquinas

لا يضيع عمل أحد سدًى

هل التقيت يوماً جيمي؟ ليس جيمي سوى واحدٍ من آلاف الأطفال المصابين بمرض اللوكيميا أو أي صورة أخرى من صور الإصابة بالسرطان من الأمة (أمريكا) أو من أي مكان في العالم.

منشور لصندوق جيمي
Jimmy Fund 1963

في صيف عام 1997 أرسلت سيدة تُدعى فيليس كلوزون Phyllis Clauson –من بليريكا Billerica في ولاية ماساتشوسيتس– خطاباً إلى معهد دانا فاربر للسرطان Dana–Farber Cancer Institute، وكتبت السيدة الخطاب بالنيابة عن (جيمي) الذي يُعد تميمة معهد فاربر. فقد انقضت خمسون عاماً تقريباً منذ وصول جيمي لعيادة فاربر في بوسطن من شمال ولاية ماين بعد تشخيص إصابته بورم ليمفاوي في الأمعاء، وكان من الممكن أن يكون جيمي في عداد الموتى شأن جميع زملائه بالعنبر في حقبة الخمسينيات من القرن العشرين.

كتبت كلوزون تقول: (لا، هذا ليس صحيحاً، إنه حيّ وبصحة جيدة)، فجيمي –إينار جوستافسون Einar Gustafson– هو أخوها، وهو سائق شاحنة في ماين ولديه ثلاثة أطفال، وعلى مدار خمسة عقود، احتفظت العائلة بحقيقة هوية جيمي وبقائه على قيد الحياة، وسيدني فاربر وحده هو الذي كان يعرف ذلك؛ فقد كانت بطاقات الكريسماس تصل من فاربر كل شتاء، إلى أن توفي في 1973. وكل عام –على مدار عقود طويلة–

كانت كلوزون وأبناؤها يرسلون تبرعــات متواضعة إلى صندوق جيمي، ولم تفصــح لأحد أن ظِــلّ الوجه المطبوع على بطاقة طلــب التبرعات هو وجــه أخيهــا، لكن بمــرور خمسين عامــاً أصبحت كلــوزون عاجزةً عن الاحتفــاظ بالســر في أعماقها. تتذكــر قائلة: (أصبحت قصــة جيمي سرّاً أَعْجَــزُ عــن الاحتفاظ به، وأدرك أنه يتوجب علــيَّ كتابة الخطاب بينما ما يزال إينار حيّاً).

كان مصــير خطاب كلــوزون الإلقاء في سلسلــة المهملات، فقد كانت صور جيمي، مثل صــور المغني الشهير إلفيس، تظهر كثيراً، لكن نادراً ما كانت تؤخــذ بعين الاعتبار، فتحولت بعد ذلــك إلى مجرد خدع وأوهام. أخبر الأطباء قسم الدعاية بصندوق تمويل جيمي أن احتمالات نجاة جيمي معدومــة، وأن جميع الادعاءات سيجــري التعامل معها بشك كبير. لكن خطاب كلــوزون احتوى على تفاصيل لا يمكــن تجاهلها؛ فقد كتبت عن استمــاع جيمي للراديــو في نيو سويــدن New Sweden، ماين في صيف 1948 مــن أجل إجــراء مداخلة إذاعية مع الإذاعــي رالف إدواردز Ralph Edwards. وذكــرت رحلات منتصف الشتاء التــي كان يقوم بها أخوها إلى بوسطن وتستغــرق يومين في كثير من الأحيان، وتذكرت جيمي وهو يرتدي زي البيسبول ويرقد بصبر وأناة في الجزء الخلفي من الشاحنة.

عندمــا أخبرت كلــوزون شقيقها عن الخطاب الــذي أرسلته، اكتشفت أن شعــوره بالارتياح يفوق شعوره بالضيــق، وتتذكر قائلة: (بَدَا وكأنه قد تخلَّصــ من عبء ثقيل أيضاً). (كان إينار متواضعاً، واحتفظ لنفسه بالسر لأنــه كان لا يريد التباهــي). (يقول إينار: أود أن أقرأ في الصحف أنهم قد

عثروا علي في مكان ما، وسأبتسم وقتها).

اكتشفت كارين كامينجز Karen Cummings –وهي شريك في مكتب تنمية صندوق جيمي– رسالة كلوزون، وتمكنت على الفور من إدراك مغزاها المحتمل، فاتصلت بكلوزون، ومن ثم تواصلت مع جوستافسون.

•••

وبعد أسابيع قليلة –وتحديداً في يناير 1998– رتبت كامينجز للقاء جيمي في محطة للشاحنات خارج مركز للتسوق في إحدى ضواحي مدينة بوسطن. وكان اللقاء في السادسة صباحاً في أحد أيام الشتاء الذي تقشعر من برودته الأبدان، حيث اجتمع جوستافسون وزوجته في سيارة كامينجز الدافئة. وقد جلبت كامينجز شريطاً مسجلاً عليه صوت جيمي يعود لعام 1948 وهو يغني أغنيته المفضلة، وبدأت في تشغيل الشريط:

خذني إلى لعبة الكرة.

خذني لأنضم إلى الحشد.

واشترِ لي بعض الفول السوداني والمقرمشات.

فلا يهمني إن كنت سأعود أم لا.

استمع جوستافسون إلى صوته والدموع تملأ عينيه، أما كامينجز وزوجة جيمي فقد جَلَسَا في السيارة وعيناهما تفيض أيضاً بدموع صامتة.

وفي وقت لاحق من ذلك الشهر، توجهت كامينجز إلى نيو سويدن، وهي مدينة ذات جمال أخّاذ بولاية ماين الشمالية، وبها مجموعة من المنازل مثلثة متناهية البساطة في أحضان مشهد طبيعي أكثر بساطة. ويتذكر أهل البلدة القدامى أيضاً رحلات جوستافسون إلى بوسطن لتلقي العلاج

الكيميائــي، حيث كان يسافر من وإلى بوسطن في السيارات والشاحنات الكبــيرة والصغــيرة في أي وقــت يغادر فيه أحــد البلدة بسيارتــه متوجهاً صوب الساحل؛ فقد تضافرت جهود البلدة بأسرها لإنقاذه. وأثناء جلوس كامينجز في مطبــخ جوستافسون تسلل جوستافسون إلى الطابق العلوي، وعاد بصندوقٍ من الورق المقوى، وداخل الصندوق يوجد زي للبيسبول ملفوف كان قد أعطاه فريق بوسطن بريفز Boston Braves إلى جيمي في ليلة البث الإذاعي لإدواردز، ولم تكن كامينجز بحاجة إلى دليل آخر.

وفي مايــو 1998 –أي بعــد مــا يقــرب من خمســين عامــاً بالضبط من رحيله من البلــدة الصغيرة في ولاية ماين إلى مستشفى الأطفال للقاء ذلك الطبيــب غريب الأطــوار ذي الهيئة الرسمية بحلتــه ذات القطع الثلاث– عــاد جيمي في جو مــن الصخب إلى صنــدوق تمويل جيمــي. لقد توفي زمــلاؤه في عنبر المستشفــى – توأم ساندلــر Sandler المصــاب بلوكيميا عنيفة التهمــت طحاله، وجيني الصغــيرة المصابة بلوكيميــا.. تلك الفتاة ذات الضفائــر الصفراء بجــوار التلفاز– تُوفوا ودفنوا منــذ أمد طويل في مقابر صغيرة داخل مدينــة بوسطن وحولها. دخل جوستافسون إلى مبنى صنــدوق تمويل جيمي[1]، صاعداً درجات السلم الطويلة إلى الغرفة حيث كان العمــل يجري على قدم وســاق مثل القطار في حركتــه المنتظمة عبر النفق الجبلي، فتجمع المرضى والممرضات والأطباء حوله. وكمن أفاق في

(1) بــدأ جيمــي العلاج الكيميائي في مستشفى الأطفال في عــام 1948، لكن تمت متابعته وعلاجه بعد ذلك في مبنى صندوق تمويل جيمي في عام 1952.

زمـن غير زمنه، اكتشف أن الحاضر قد صار غامضاً، وتعذَّر التعرف عليه، وتتذكر كلوزون قوله: (لقـد تغير كل شيء: الغرف والمرضى والعقاقير). والأكثر من هذا كلـه، تغير مفهوم البقاء على قيد الحياة. وتابعت كلوزون قائلـة: (تذكّـر إينار عنبر مرضـى السرطان كمكان تحيط بـه ستائر كثيرة، وعندمـا يشعر الأطفـال بتحسن تكون الستائر مفتوحـة، لكن سرعان ما تُغلـق الستائر لتُفتح مرة أخرى بعد أن تكـون الغرفة أصبحت خاوية من الأطفال).

تواجـد جوستافسـون في المكان عينه، بعـد خمسين عامـاً، عائداً إلى تلـك الممرات الطويلـة ذات اللوحات الكرتونية المتلاشيـة على الجدران والستائـر الممزقـة. ومن المستحيل معرفة مـا إذا كان جيمي قد نجا بسبب عمليـة جراحيـة، أو العلاج الكيميائي، أو لأن مرضـ السرطان لديه كان حميـداً. لكن حقائق تاريخـه الطبي اتسمت بانعـدام الصلة بمرضه؛ فقد كانـت عودته رمزيـةً، وتم اختيار جيمـي على نحو عفـوي ليصبح رمزاً للطفـل المصاب بمرضـ السرطان، في حين أن إينـار جوستافسون –البالغ من العمر حاليّاً 63 سنة– عاد كرمز لرجل تعافى من الإصابة بالسرطان.

•••

أشار كاتب المذكرات الإيطالي بريمو ليفي Primo Levi –والذي نجا من معسكـرات الاعتقال ثم أبحر في طريقه عبر ألمانيا المحطمة قاصداً مسقط رأسـه تورينو Turin– في كثير من الأحيان إلى أنه من بين صفات المعسكر القاتلة هي قدرته على محو فكرة وجود حياة خارج حدوده، حيث يتعرض الماضـي والحاضر لإبادة بطبيعة الحال. فالتواجد في المعسكرات يعد تخلّياً

أو تنــازلاً عن التاريخ والهوية وسمــات الشخصية، لكن محو المستقبل هو الشيء الأكثر إيلاماً وتقشعر له الأبدان. ويصحب هذا الدمار –كما كتب ليفي– فكرة الموت الأخلاقي والروحي التي تخلّد الوضع القائم للحبس، فــإذا لم تكن هناك حياة خــارج حدود المعسكر، فسيصبــح المنطق المشوه للمعسكر هو الحياة المعتادة.

لا يعد السرطان معسكراً للاعتقال، لكنه يشاركه في خاصية الفناء؛ فهو ينفــي احتمال وجود حياة خــارج حدوده، ويعمل علــى تصنيف جميع الكائنــات الحيــة. وتبدو الحيــاة اليومية للمريض مشغولــة بشكل مكثف .بمرضــه حتــى يتلاشى العالم من حولــه، ويهدر كل ما تبقــى لديه من طاقة لاستمالــة هذا المرضــ. كتب الصحفــي ماكس ليرنــر Max Lerner عن سرطــان الغدد اللمفاويــة الذي تفشّى في طحاله يقــول: (أصبحت كيفية التغلب على المرض هي شغلي الشاغل. إذا تحول الأمر إلى نزال، فإنه يتعين علــيَّ المشاركة فيه بكل ما لديَّ من معــارف وحيل، وطرق سرية وأخرى علنية).

بالنسبة لكارلا –وفي خضم أسوأ مراحل علاجها الكيميائي– استبعدت الطقوســ اليومية المعتادة تمامــاً أية فكرة للبقاء على قيــد الحياة على المدى الطويل. وعندمــا سألتُ امرأة مصابة بنوع نــادر من ساركوما العضلات عــن حياتها خارج المستشفى، أخبرتني أنهــا تمضي أيامها ولياليها تتصفح الإنترنــت لمتابعة أخبار هذا المرض، وقالت: (أنــا في المستشفى حتى وإن كنــت خارجها). وكتب الشاعر جيسون شينــدر Jason Shinder يقول: (السرطــان فرصة رائعة لكي توجه وجهك صــوب المرآة التي لا ترى من

خلالها سوى الموت). لكن ما يراه المرضى عبر هذه المرآة لا يخرجهم من عالم السرطان، وإنما يجعلهم ماكثين في عالم استحوذ عليه السرطان، فالسرطان ينعكس حولهم إلى ما لا نهاية كما لو كانوا في قاع المرايا.

لم أكن في مأمن من هذا الانشغال القهري إطلاقاً، ففي صيف عام 2005 – ومع اقتراب نهاية منحتي الجامعية – عاصرتُ حدث التحول الأوحد في حياتي ربما؛ ألا وهو ولادة ابنتي، فقد ولدت ابنتي المتوهجة والجميلة والملائكية ليلا Leela، في ليلة دافئة في مستشفى ماساتشوسيتس العام Massachusetts General Hospital، حيث لُفت في بطانيات لتنتقل إلى وحدة حديثي الولادة في الطابق الرابع عشر. وتقع الوحدة على الجانب الآخر مباشرة من عنبر السرطان. (تواجد الوحدتين في المكان عينه لا يمكن اعتباره مجرد مصادفة؛ إذ تعد الولادة –كإجراء طبي– هي العملية الأقل اشتمالاً على مضاعفات مُعْدية. وبالتالي فهي الجار الأكثر أماناً لعنبر العلاج الكيميائي، حيث يمكن لأي عدوى أن تتحول فيه إلى حالة من الثوران الفتّاك، وكما هو الحال في كثير من الأمور في مجال الطب، فإن التجاور والقرب بين أي جناحين ينبغي أن يكون قائماً على أساس وظيفي بحت، وأن يَتَّسِمَا بالدرجة ذاتها من الأهمية والخطورة).

لَكَمْ أود أن أرى نفسي بجوار زوجتي في انتظار لحظة معجزة ولادة ابنتي كما يفعل معظم الآباء، لكنني في الحقيقة كنت قد ارتديت رداء الجراح وقفازه، وامتدت أمامي ورقة معقمة زرقاء اللون، وأمسكت يداي بمحقنة طويلة، استعداداً لتجميع تدفق الدم من الحبل السري. وعندما قطعت الحبل شعرت في جزء مني بمشاعر الأب، أما نصفي الآخر فكان

يتعامل كطبيب للأورام، فقد كان دم الحبل السري يحتوي واحد من أغنى المصــادر المعروفة بالخلايــا الجذعية المكونة للدم، وهــي الخلايا التي يمكن حفظهــا بعيــداً في بنوك التجميــد cryobanks لحفظ الخلايــا الجذعية من الحبل السري واستخدامها في عميلة زراعة نخاع العظم، لعلاج اللوكيميا في المستقبــل. فيا لها مــن مورد ثمين وافر يجري التخلص منه في كثير من الأحيان في أحواض المستشفيات بعد الولادة.

شعرت الممرضات بالملل، وسألني طبيب النساء –وهو صديق قديم لي– مازحــاً عمــا إذا كنت قد توقفت عــن التفكير في العمل، بَيْــدَ أنني كنت غارقــاً للغاية في دراســة الدم لدرجة أنني أعرضت عــن رغباتي. ورُحت أجــوب بنوك الأنسجــة في مختلف أنحــاء البلاد بحثاً عــن خلايا جذعية لإنقاذ حياة المرضى القابعين في غرف زرع نخاع العظام عبر هذه الردهة نفسهــا، حتى في لحظات الحياة الأكثر إلحاحاً، كانت أشباح الورم الخبيث –والموت– تحوم حول نفسي وتترصد بي دوماً.

•••

لكن الأمور لم تكــن لتتعقد وتؤدي في النهاية إلى الوفاة؛ فقد كان هناك نوع من التحول الملحــوظ أيضاً في عيادات الزملاء في صيف عام 2005، حيــث بدأ العديد من مرضاي –ممن كانــت وجوههم لا تَرى خلال المرآة سوى الموت– في تكوين لمحة عن الحياة الآخرة بعد السرطان.

وقــد شهد شهر فبراير –كما أشــرت من قبل– نقطة فاصلة في الانحدار الكبــير للإصابــة بمرض السرطــان؛ فقد بلــغ السرطان ذروتــه، كما كان هــذا الشهر موعد تفتح الأزهــار القاتلة. فكل أسبــوع تقريباً يجلب أنباء

الحصيلـة المتزايـدة من الوفيـات، والتي بلغت ذروتها مـع وصول ستيف هارمـون Steve Harmon إلى غرفة الطـوارئ ودوامة المرض المدمرة التي أودت بحياتـه بعد ذلك. حتى إنني كنت أشعـر برهبة في بعض الأيام من السير بجوار أجهزة الفاكسـ خارج مكتبي، حيث كانت ترقد كومة من شهادات الوفيات في انتظار توقيعي.

لكن بعـد ذلك –ومثل انحسار موجة المـد السامة– انحسرت الأخبار السيئـة، فقـد توقفت فجـأة المكالمات الهاتفيـة الليلية: (نتصـل لنعلمك بوصول المريض الخاص بك إلى هنا مساء هذا اليوم مصاباً بدوار وصعوبة في التنفسـ) مـن المستشفيـات أو من غـرف الطـوارئ ERs ووحدات المستشفيـات في جميـع أنحـاء بوسطن عـن نقل أنباء المزيـد من حالات الوفيات، كما لو كان حجاب الموت قد ارتفع، وظهر الناجون من تحته.

شُفي بن أورمان Ben Orman نهائيّاً من مرض هودجكين، لكن الرحلة لم تكن هينةً؛ فقد انخفضت كريات الدم لديه على نحو مخيف في منتصف دورة العـلاج الكيميائي، وخـلال بضعة أسابيع بَـدَا أن الورم الليمفاوي قـد توقَّف عـن الاستجابة، وهو ما يُعَدُّ مؤشراً سيئـاً يُنذر بمقاومة العلاج، ليلعب دور البديل القاتل للمرض. لكن في النهاية ذابت جميع التجمعات الورمية في عنقه، والمجموعة الأكبر من التجمعات في صدره، واختفت، مخلِّفةً وراءها بقايا طفيفة فقط من نسيج ندبي scar tissue. وأصبح سلوكه الرسمي أقلَّ حدةً، وعندما التقيت به في صيف 2005 حدثني عن الانتقال بعيداً عن بوسطن إلى لوس آنجليس Los Angeles للعمل بمكتب للمحاماة، وأكد عودتـه للمتابعة. لكني لم أقتنع بذلك، فلقـد أعطى أورمان ملخصاً

لحيـاة ما بعد السرطان بما يكون فيها من لهفـة لنسيان العيادات بطقوسها الكئيبة، والتي تعد مثل رحلة سيئة لبلد غريب.

كمـا تمكنـت كاثريـن فيتـز Katherine Fitz مـن التطلع لحيـاة ما بعد السرطـان، وكانـت أكبر عقبة بالنسبـة لفيتز هي السيطـرة الموضعية على السرطـان، خاصـةً أن ورم الرئة كان ملتفّاً حول قصبتهـا الهوائية بشكل سيـئ، لذا فقد تم استئصـال التكتل في عملية جراحيـة متناهية الدقة على نحـو لا يصـدق. وانتهت فيتز بعـد ذلك من تنـاول العـلاج الكيميائي والإشعاعـي المساعد، وبعد ما يقرب من اثني عشر شهراً من إجراء العملية الجراحيـة لم يظهـر أي مؤشر على الانتكاس الموضعـي. ولم تعد المرأة التي كانـت تأتي إلى العيـادة قبل عدة أشهر يطويها الخـوف على نفس الحال، فقـد تم استئصال الورم والانتهاء من العلاج الكيميائي، وبعده الإشعاعي، وبـدأت الحياة تدب في روح فيتز مـن جديد وهي ترى نفسها تخرج من عنـق الزجاجة. وهذا ما يوضح لماذا كان الإغريق ينظرون إلى المرض على أنه حصار لروح الدعابة.

عادت كارلا لرؤيتي في شهر يوليو 2005 وجلبت معها صوراً لأطفالها الثلاثـة، ورفضت السماح لطبيب آخر بأخذ عينة نخاع العظام لها، ولذا فقـد خرجت من المختبر في صباح يوم دافـئ للقيام بهذا الإجراء. وبدت عليهـا علامـات الارتياح عند رؤيتـي، وحيتني بنصـف ابتسامة يشوبها القلق، فلقد تطورت بيننا علاقة لها طقوس خاصة. كشفت العينة عن عدم وجـود إصابة بمرض اللوكيميا في نخاع العظام، ومـا تزال حالة سكون المرض لديها مستمرة.

وقد اخترت هذه الحالات لا لأنها (معجزة)؛ بل بالعكس تماماً، فهي طيفٌ روتينيٌّ لأولئك الباقين على قيد الحياة؛ شفاء من مرض هودجكين باستخدام العلاج الكيميائي بعقاقير متعددة، والتحكم في سرطان الرئة المتقدم موضعيّاً باستخدام الجراحة والعلاج الكيميائي والإشعاع، وكذلك التعافي من مرض لوكيميا الخلايا الليمفاوية بعد العلاج الكيميائي المكثف. كانت هذه المعجزات كافيةً بالنسبة لي، فكانت الشكوى القديمة من ممارسة الطب هي أنه يغرس لديك فكرة الموت، أما إذا بدأ يغرس لديك فكرة الحياة والبقاء على قيد الحياة، فإنه يفشل فشلاً ذريعاً. كتب الروائي توماس وولف Thomas Wolfe متذكراً صراعه الطويل مع المرض في رسالته الأخيرة، قائلاً: (لقد قمت برحلة طويلة إلى بلد غريب، ورأيت رجل الظلام قريباً جدّاً، ولم أقم بالرحلة بنفسي، لكنني رأيت الظلام فقط ينعكس في عيون الآخرين، لكن كانت أسمى لحظة في حياتي المرضية بالتأكيد هي مشاهدة تلك الرحلة في الاتجاه المعاكس؛ لقاء رجال ونساء عائدين من البلد الغريب.. رؤيتهم عن قرب شديد وهم يتجمعون مرةً أخرى).

•••

لقد استطاع التقدم الكبير أن يحدث تحولاً ملحوظاً، ففي عام 2005 ركّز سيل من المقالات المتتالية عبر المؤلفات العلمية على رسالة واحدة متسقة مفادها أنه قد حدث تغير دقيق وجذري في الملامح الرئيسة للسرطان؛ فقد انخفضت معدلات الوفيات تقريباً بالنسبة لكل صورة من صور السرطان –سرطان الرئة والثدي والقولون والبروستاتا– بشكل مستمر

ولمدة خمسة عشر عامــاً على التوالي. ولم يكن هناك تحول جذري واحد، بل استنزاف مستمر وقــوي، فتراجعت معدلات الوفيات بنسبة حوالي 1 في المئــة سنويّاً. وربما يبدو هذا المعدل متواضعاً، لكن تأثيره التراكمي كان ملحوظاً، فبين عامــي 1990 و2005 انخفضت معدلات الوفيات الناجمة عــن السرطان بنحو 15 في المئة، وهو انخفاضــ لم يسبق له مثيل في تاريخ هــذا المرض. وما تــزال إمبراطورية السرطان متراميــة الأطراف بلا شك، فقد تعرض أكثر من نصف مليــون من الأمريكيين رجالاً ونساءً إلى الوفاة الناجمة عن الإصابة بالسرطان عــام 2005، لكنها بدأت في فقد السيطرة ونشبت المعارك على حدودها.

مــا الدافع وراء هــذا الانخفاض المطــرد؟ ليس هناك سبــب واحد، بل العديــد من الأسبــاب، وبالنسبة لسرطــان الرئة يرجع باعــث الانخفاض في المقــام الأول إلى المنع –التراجع البطيء– للتدخــين والتي أشعلت فتيله دراســات دول وهيل Doll–Hill وايندر وجراهام Wynder–Graham، بمساعــدة تقريــر الجــراح العام. والثــورة الكاملة التــي أحدثتهــا الفعالية السياسيــة (الإجراءات التي اتخذتها لجنة التجــارة الفيدرالية FTC بوضع الملصقات التحذيرية)، والتقاضي المبتكر (قضايا Banzhaf وCipollone)، والدفاع الطبي، والتسويق المضاد (الإعلانات المعارضة للتبغ).

بالنسبــة لسرطان القولون وعنــق الرحم، من المؤكــد أن الانخفاضات تعــود تقريبــاً لنجاح الوقايــة الثانوية التي تتمثــل في (فحص الكشف عن السرطــان). فتــم الكشف عن سرطانــات القولون في مراحــل مبكرة من التطــور، وغالباً في مرحلة مــا قبل التحــول إلى ورم خبيث، وتم علاجها

باستخدام عمليــات جراحية بسيطة نسبيّاً. وجــرى الكشف عن سرطان عنق الرحــم باستخدام تقنية مسحة بابانيكولاو Papanicolaou في مراكز الرعاية الأولية في جميع أنحاء البلاد. وكما هو الحال مع سرطان القولون، جــرى استئصــال الآفات قبل مرحلــة التحول إلى ورم خبيــث باستخدام العمليات الجراحية البسيطة نسبيّاً.

أمــا بالنسبة للوكيميا وسرطــان الغدد اللمفاوية وسرطــان الخصية، فإن تراجــع الأعداد يعكــس نجاحات العــلاج الكيميائــي، وبلغت معدلات الشفــاء الروتينية 80 في المئة بالنسبة لمرض اللوكيميا الليمفاوية الحادة لدى الأطفــال ALL. وكان مرضــ هودجكــين Hodgkin قابــلاً للشفاء على نحو مماثــل، وهكذا أيضاً كانت بعض الخلايا اللمفاوية العدوانية الكبيرة. وبالنسبة لمرضــ هودجكين وسرطان الخصية وسرطانات الدم في الأطفال فلــم يتعلــق السؤال الملــح بمقدار العــلاج الكيميائي الشــافي، لكن بمدى إمكانيــة تخفيض جرعته: فقد أُجريت تجــارب لإمكانية تحقيق الجرعات الأكــثر اعتدالاً والأقل سميــة من العقاقير، والمأخــوذة من البروتوكولات الأصلية، لمعدلات شفاء مكافئة.

ويرمــز التراجــع في معدلات الوفيــات الناجمة عن سرطــان الثدي إلى طبيعــة هــذه الانتصــارات مجتمعــة، وتوضح أهميــة مهاجمــة السرطان باستخــدام أدوات مستقلــة ومتعددة. تضاءلت معــدلات وفيات سرطان الثــدي على نحو غير مسبوق فيما بين عامــي 1990 و2005 لتصل إلى 24 في المئــة، وهنــاك ثلاثة تدخــلات أدت إلى هذا الانخفاضــ في معدلات وفيات سرطــان الثدي، وهي التصوير الإشعاعــي للثدي (الفحص المبكر

للعثور على سرطـان الثدي، وبالتالي تجنب انتشـار الإصابة)، والجراحة، والعـلاج الكيميائي المساعد (العلاج الكيميائي بعد الجراحة للتخلص من بقايا الخلايـا السرطانية). خطّط دونالد بيري Donald Berry –وهو خبير إحصائـي في هيوسـتن Houston، بولاية تكساس Texas– للإجابة عن سؤال مثير للجدل وهو: ما مدى إسهام كل من التصوير الإشعاعي للثدي والعلاج الكيميائي، كل على حدة، في رفع معدلات البقاء؟ وإلى من نعزو هذا الانتصار؟ هل نرجعه إلى الوقاية أو إلى التدخل العلاجي؟[1].

جاء جواب بيري ليحتوي الخلافات بين المؤيدين للوقاية وأنصار العلاج الكيميائـي، فعندما قام بيري بتقييم تأثـير كل جانب على حدة باستخدام النمـاذج الإحصائيـة، وصل إلى نتيجة متعادلة مُرضيـة: فقد أدى كل من الوقاية مـن السرطان والعـلاج الكيميائـي إلى تضاؤل معـدلات وفيات سرطـان الثدي بالتسـاوي (12 في المئـة للتصوير الإشعاعـي للثدي و12 في المئـة للعـلاج الكيميائي) بما أضاف إلى نسبـة الانخفاض الملحوظ في معـدلات الوفيـات البالغة 24 في المئة. يقول بـيري في إعادة صياغة لنص الكتاب المقدس: (لا يضيع عمل أحد سدًى).

•••

لقـد كانت هذه الانتصـارات جميعاً انتصـارات عميقة وجريئة وذات مغزى محمول على أعناق مجهودات كبيرة وذات مغزى، بيد أنه في حقيقة

(1) لا يمكننـا إصـدار الحكم على مدى إسهام الجراحة بما أن الجراحـة تواجدت قبل عام 1990، وخضعت جميع النساء تقريباً للتدخل الجراحي.

الأمــر تخص هذه الانتصارات جيــلاً آخر، فهي نتــاج الاكتشافات التي تم التوصــل إليها إبّان الخمسينيــات والستينيات. فقــد سبقت التطورات الأساسية للمفاهيم -التي برزت منها هذه الإستراتيجيات العلاجية تقريباً- جميع الأعمال المهمة والمتعلقة بالتكوين البيولوجي لخلايا السرطان. وفي طفــرة مذهلة خلال أقل من عقدين كشــف العلماء النقاب عن عالم خيالي جديــد من الجينات الورمية والجينات المثبطة للورم والتي تعمل على تباطؤ وتسارع النمــو لإطلاق العنــان للسرطان والكروموسومــات التي يمكن التخلص منها ونقلها لخلق خيمرات chimeras وراثية جديدة، والمسارات الخلويــة التالفــة لإحــداث اضطــراب بوفــاة السرطان. لكــن التطورات العلاجيــة المؤدية إلى استنــزاف بطيء لمعدل وفيــات السرطان جعلت من التكويــن البيولوجــي للسرطان غــير ذي قيمة. كان هنــاك علم جديد من جانــب، وطب قديم على الجانب الآخر، فقــد بحثت ماري لاسكر ذات مرة عن تحــول تاريخي في السرطان، لكن يبدو أن التحول الحادث ينتمي إلى عصر آخر.

توفيــت ماري لاسكر إثر هبــوط بالقلب عــام 1994 في منزلها المنسق بعنايــة في ولاية كونيتيكت Connecticut بعدما أبعدت نفسها عن المراكز الرئيســة لأبحاث السرطان وصناعة السياســات في واشنطن، ونيويورك، وبوسطــن. وقد توفيت عــن عمر يناهز ثلاثة وتسعــين عاماً، وقد امتدت حياتها تقريباً لتشهد معظم هذا القرن الذي تميز بحدوث تحول واضطراب في مجــال العلوم الطبيــة الحيوية. وقد خبــت شعلة حماستهــا المتوقدة في عقدهــا الأخــير؛ إذ نادراً ما تحدثــت عن إنجازات (أو خيبــة أمل) الحرب

علـى السرطـان. لكنها توقعـت أن يحقق علاج السرطـان أكثر من ذلك أثنـاء بقائها علـى قيد الحياة، أي أن يتخذ خطوة أكـثر حزماً تجاه (العلاج الشامـل) الخاصـ بفاربر تجاه السرطـان وأن يجسد انتصـاراً أكثر حسماً في هـذه الحرب. لقد أضفت صلابتهـا ومثابرتها –والقوة الرزينة المطلقة للسرطـان– على أكـثر منافسيها التزاماً وحزماً، فأضفـت نوعاً من الحذر والتواضع.

وفي عام 1994 وبعد أشهر قليلة من وفاة لاسكر، سيطر على اختصاصيي علم وراثة السرطان إد هارلو Ed Harlow نشوة تلك الحقبة وعذابها. وفي ختام مؤتمر استمر على مـدار أسبوع في مختبر كولد سبرينج هاربور Cold Spring Harbor Laboratory في نيويـورك، سـاده شعور متلهف بترقب الإنجازات الرائعة لبيولوجيا السرطان. تقدَّم هارلو بتقييم واقعي قائلاً: (إن معلوماتنـا عن العيـوب الجزيئية في السرطان هي محصلـة عشرين عاماً من الأبحـاث في مجـال البيولوجيا الجزيئية.. ما تزال هـذه المعلومات جامدةً ولم تُترجـم لأي علاجات فعالة أو لفهم أسباب نجـاح أو فشل العديد من العلاجات الحالية، ومن ثم فالوضع محبط).

وبعد أكثر من عقد من الزمان تملكني نفس الشعور بالإحباط في العيادة في مستشفـى ماساتشوسيتس العام. وبعد ظهر أحـد الأيام شاهدت توم لينشـ Tom Lynch، طبيـب سرطان الرئـة، يشرح ببراعـة وإيجاز معنى التسرطـن، ووراثيـات السرطـان، والعـلاج الكيميائي لمريضـة جديدة، وهـي امـرأة في منتصـف العمـر مصابـة بالسرطـان القصبـي السِّنخي bronchoalveolar. كانـت هـذه المريضـة أستـاذةً للتاريـخ لهـا أسلوب

رزين، وعقل حاد وجريء، فجلس لينش أمامها وهو يرسم صورة أثناء حديثه. وبدأ حديثه باشتمال الخلايا في قصباتها الهوائية على طفرات في الجينات أتاحت لها النمو ذاتيّاً ودون حسيب ولا رقيب، فشكلت ورماً موضعيّاً. وتميل هذه الخلايا لاكتساب المزيد من الطفرات التي قد تسمح لها بالارتحال، وغزو الأنسجة، والانتشار النقيلي فيها. وسيؤدي العلاج الكيميائي باستخدام كربوبلاتين Carboplatin وتاكسول Taxol –من عقاقير العلاج الكيميائي القياسية، مضافاً إليهما العلاج الإشعاعي– إلى قتل الخلايا، وربما منع ارتحالها إلى أعضاء أخرى لغرس النقائل. وفي أفضل السيناريوهات، ستموت الخلايا التي تحمل الجينات المتحورة، وسيُكتب لها الشفاء التام من السرطان.

تابَعتْ المريضة طبيبها لينش وهو يضع قلمه بنظرات سريعة حادة، وبدا التفسير منطقيّاً ومنظماً، لكنها التقطت بريق حلقة مفقودة في هذا التسلسل المنطقي، فما العلاقة بين هذا التفسير والعلاج المقترح؟ فهي تريد معرفة كيف يتسنى للكربوبلاتين أن (يُصلح) تحور الجينات لديها؟ وكيف يمكن للتاكسول أن يتعرف على الخلايا التي تحمل الطفرات من أجل القضاء عليها؟ وما العلاقة بين التفسير الآلي لمرضها والتدخلات الطبية؟

لقد أدركت المريضة حالة التخبط التي باتت مألوفةً لدى أطباء الأورام، فعلى مدار عقد من الزمان تقريباً، غدت ممارسة مهنة طب السرطان أشبه بالحياة داخل عبوة مضغوطة، تدفعك –من ناحية– زيادة قوة ووضوح التكوين البيولوجي للسرطان، لكنك تتعرض بعد ذلك للاصطدام بجدار الركود الطبي الذي لم يسفر عن عقاقير حقيقية نتيجة لهذا الوضوح

البيولوجــي. وفي شتاء عــام 1945، بعث فانيفار بوشــ Vannevar Bush برسالة إلى الرئيس روزفلت Roosevelt، جاء فيها: (لقد كان التقدم الطبي خلال الحرب ممكناً فقط نظراً لتوفر كمٍّ كبير من البيانات العلمية المتراكمة عــبر الأبحاث الأساسية في مجالات علمية عديدة في السنوات التي سبقت الحرب).

بلــغ (تراكم البيانــات العلمية) نقطة حرجة بالنسبــة للسرطان، فقد نتج عــن غليان العلم –كما يحلو لبوش Bosh تخيله– نوع من البخار الحتمي (ضغــط مُلِــحّ وحماسي لــن يتحرر إلا من خــلال التكنولوجيــا). فعلوم السرطان تتسول للعثور على تطبيق لها في نوع جديد من أدوية السرطان.

عقاقير جديدة لأمراض السرطان القديمة

(في قصة بطروكليوس:

لا أحد ينجو، ولا حتى أَخْيل الذي كان شبه إله.

فبطروكليوس يشبهه، فقد كان يرتدي الدرع نفسه)

لويز جلوك

Louise Glück

(لم يتطور العلاج المثالي بعد، ومعظمنا يعتقد أنه لن ينطوي على العلاج السام للخلايا، ولهذا السبب فإننا نؤيد أنواع الأبحاث الأساسية التي توجَّه إلى فهم أكثر عمقاً للتكوين البيولوجي للورم، لكن يجب علينا استغلال ما يتوفر في حوزتنا حاليّاً لأداء أفضل ما لدينا)

بروس تشابنر - إلى روز كوشنر

Bruce Chabner, Rose Kushner

تقول الأسطورة إن أَخْيل قد غطس سريعاً في نهر ستيكس Styx، وأُمسك من كعبه. فعندما تلامس جسده مع المياه المظلمة، غدا كل جزء في جسده على الفور محصناً ضد أقوى الأسلحة وأكثرها تدميراً باستثناء هذا الوتر الذي لم يُغمس في الماء، ومن شأن أي سهم بسيط يستهدف كعب أخيل الضعيف أن يقتله في نهاية المطاف وسط مسرح معارك طروادة.

قبل حقبة الثمانينيات من القرن العشرين بُنيت ترسانة علاج السرطان على اثنتين من نقاط الضعف الأساسية في الخلايا السرطانية، تتمثل نقطة الضعف الأولى في أن معظم أنواع السرطان تنشأ من أمراض موضعية قبل أن تنتشر

بشكل منتظم. وهكذا يستغل العلاج الإشعاعي والجراحة هذه الثغرة، فباستئصال الأورام المحددة موضعيّاً قبل انتشار الخلايا السرطانية -أو حرق الخلايا السرطانية باستخدام تدفقات طاقة قوية كالأشعة السينية- يحاول العلاج الإشعاعي والجراحي القضاء على السرطان المتكتل بالجسم.

تتمثل نقطة الضعف الثانية في ارتفاع معدل نمو الخلايا السرطانية، وتستهدف معظم عقاقير العلاج الكيميائي التي تم اكتشافها قبل حقبة الثمانينيات من القرن العشرين هذه الثغرة الأمنية الثانية؛ حيث تعمل مضادات الفوليك، مثل أمينوبتيرين الخاص بفاربر، على اضطراب أيض حمض الفوليك وحرمان جميع الخلايا من المواد الغذائية اللازمة لانقسام الخلية، ويتفاعل خردل النيتروجين وسيسبلاتين كيميائيّاً مع الحمض النووي DNA، ويتعذَّر على الخلايا تالفة الحمض النووي مضاعفة جيناتها، وبالتالي يفشل انقسامها. كما يحبط فينكريستين Vincristine -وهو سم نبات العِنَاقيَّة periwinkle- قدرة الخلية على بناء (التتابع والتجاور) الجزيئي اللازم لانقسام الخلايا.

لكن لا يتسنى سوى استهداف نقطتي الضعف التقليديتين للسرطان في الصميم، وهما النمو الموضعي والانقسام السريع للخلايا، فالجراحة والإشعاع في جوهرهما يعدان بمنزلة إستراتيجيات موضعية، تفشل في حالة انتشار الخلايا السرطانية خارج حدود ما يمكن إزالته جراحيّاً أو باستخدام الإشعاع، لذا فإن المزيد من الجراحة لا يؤدي إلى المزيد من العلاج، وذلك كما اكتشف جراحو العمليات الجذرية، وتسبب في يأسهم في حقبة الخمسينيات من القرن العشرين. كما يصطدم استهداف النمو الخلوي بمانع التكوين البيولوجي؛ وذلك لأن الخلايا الطبيعية تنمو بالمثل، وقد يكون النمو سمةً مميزةً للسرطان،

لكنه سمة مميزة للحياة أيضاً. وفي نهاية المطاف، يهاجم السم الذي يستهدف النمــو الخلوي –مثل فينكريستين أو سيسبلاتين– النمو الطبيعي، وتبدأ الخلايا التي تنمــو بسرعة أكبر في الجسم في تحمل العواقب المباشرة للعلاج الكيميائي فيتساقط الشعر، ويتأثر الدم، وتبدأ بطانة الجلد والأمعاء في التساقط.

وقد اكتشف أطبــاء العلاج الكيميائي الجذري –إبّان فــترة الثمانينيات من القــرن العشريــن– أن استخــدام المزيد مــن العقاقير ينتج عنه سميــة أكثر دون التوصل إلى علاجات، الأمر الذي أصابهم باليأس والإحباط.

ويحتاج العلماء والأطباء –لاستهداف الخلايا السرطانية بعلاجات جديدة– إلى اكتشاف نقاط ضعف جديدة فريدة من نوعها في مرض السرطان، وتقدم اكتشافــات علم أحياء السرطان في حقبة الثمانينيات من القرن العشرين عرضاً أكثر دقة إلى حد بعيد لنقاط الضعف هذه، لذا فقد برزت ثلاثة مبادئ جديدة تمثل نقاط الضعف الثلاث الجديدة في السرطان:

أولاً: تنمــو الخلايــا السرطانية بسبــب تراكم طفــرات في الحمض النووي DNA. وتعمــل هذه الطفــرات على تنشيط طليعة الجينــات الورمية الداخلية وتثبيــط الجينــات المثبطــة للــورم، وبالتــالي إطــلاق العنــان (للمسرّعــات accelerators) و(المكابح brakes) التي تعمل خلال الانقسام الطبيعي للخلية، ويتم استهداف هذه الجينات مفرطة النشاط، في حين يتم الإبقاء على سابقاتها الطبيعيــة المعدلة، الأمــر الذي يعد كوسيلة جديدة لمهاجمــة الخلايا السرطانية بدقة.

ثانيــاً: توجد طليعة الجينات الورميــة والجينات المثبطة للورم عادة في مراكز مســارات إرسال الإشــارات الخلوية، وتنقسم الخلايــا السرطانية وتنمو لأنها

مدفوعـة بإشارات مفرطـة النشاط أو غير نشطة في هـذه المسارات الحرجة. وهـذه المسـارات موجودة في الخلايـا الطبيعية لكنها منظمـة بإحكام، وتعد التبعيـة المحتملة لمثل هذه الخلايا السرطانية لتنشيط هذه المسارات بشكل دائم بمنزلة نقطة ضعف ثانية محتملة لإحدى الخلايا السرطانية.

ثالثاً: تخلق الدورة النشطة من الطفرات والانتقاء وبقاء الخلية خلية سرطانية اكتسبت خصائص إضافية عديدة إلى جانب النمو غير المنضبط، وتشمل هذه الخصائـص القدرة على مقاومـة إشارات الموت، والانتشـار في جميع أنحاء الجسم، وتحفيز نمو الأوعية الدموية. وهذه (السمات المميزة للسرطان) ليست مـن اختراع الخلية السرطانية؛ بـل إنها مستمدة عادةً من عمليات تلف تحدث في التكوين الفسيولوجي الطبيعي للجسم، ولذلك فإن اعتماد خلية السرطان على هذه العمليات يعد بمنزلة قابلية ثالثة محتملة للإصابة بالسرطان.

ولذلـك يعد التحدي العلاجـي الرئيس في طب السرطـان هو البحث عن الاختلافات الدقيقة في الجينات، والمسارات، والقدرات المكتسبة، وذلك من بـين الأعداد الهائلة من نقاط التشابه بين الخلايـا الطبيعية والخلايا السرطانية، وبالتالي يتم توجيه ضربة قاصمة لنقاط الضعف هذه.

•••

تبقّى أمر واحد للتعرف على كعب أخيل، وآخر للعثورعلى سلاح لإصابته، وحتـى أواخر حقبة الثمانينيات من القرن العشريـن لم يتوافر أي عقار لإبطال تنشيط الجين الورمي أو لتثبيط كابت الورم، كما أن تاموكسيفين –وهو العقار الأكـثر استهدافاً للسرطان حتى يومنا هـذا– يعمل على مهاجمة اعتماد بعض الخلايـا السرطانيـة بالثدي على هرمون الإستروجـين، وليس عن طريق تثبيط

الجين الورمي أو مسار تنشيط الجين الورمي مباشرة. وفي عام 1986 أدى اكتشاف أول عقار يستهدف الجين الورمي إلى تحفيز طب السرطان على الفور، وعلى الرغم من العثور عليه بالمصادفة إلى حدٍّ كبير، فإن مجرد تواجد مثل هذا الجزيء سيمهد الطريق لجهود موسعة في عملية اكتشاف العقاقير خلال العقد المقبل. كانت اللوكيميا الحادة بالخلايا النخاعية الخديج acutepromyelocytic leukemia –أو ما يعرف اختصاراً بـ APL– بمنزلة مرض يقف في مفترق الطرق المحورية لعلم الأورام، فهو عبارة عن صورة مغايرة ونادرة من اللوكيميا. واكتُشف هذا المرض لأول مرة في حقبة الخمسينيات من القرن العشرين باعتباره شكلاً مميزاً من لوكيميا في البالغين، ولهذا المرض سمة مميزة تتجسد في عدم انقسام الخلايا في هذا النوع من السرطان بسرعة فقط، بل إنها تتجمد على نحو لافت للنظر أثناء طور التطور غير التام. تخضع خلايا الدم البيضاء الطبيعية النامية في نخاع العظام إلى سلسلة من خطوات النضج؛ وذلك للوصول بها إلى خلايا وظيفية تامة البلوغ، ويطلق على هذه الخلايا الوسيطة اسم الخلايا النخاعية الخديج بالنخاع العظمي promyelocytes، وهي خلايا يافعة على وشك الانتقال إلى مرحلة النضج الوظيفي. ويمتاز مرض APL بالتكاثر الخبيث لهذه الخلايا النخاعية الخديج غير الناضجة، حيث يتم تحميل الخلايا النخاعية الخديج الطبيعية مع الإنزيمات والحبيبات السامة التي يتم إطلاقها عادةً بواسطة خلايا الدم البيضاء البالغة للقضاء على الفيروسات، والبكتيريا، والطفيليات. وفي لوكيميا الخلايا النخاعية الخديج يمتلئ الدم بهذه الخلايا النخاعية الخديج المحملة بالسموم. وفي حالة من التقلب، وعدم اتزان الحركة، والاهتياج، يمكن لخلايا APL إطلاق حبيباتها السامة سريعاً، فتتسبب

في حــدوث نزيف ضخم، أو تحفز حدوث تقيحــات في الجسم. وفي مرض APL يصاحب الانتشار المرضــي للسرطان تحوّل محموم، حيث تحتوي معظم أنــواع السرطــان خلايا ترفض التوقف عــن النمو، وفي مرضــ APL ترفض الخلايا السرطانية أيضاً التوقف عن النمو.

ومنــذ أوائل حقبــة السبعينيات من القرن العشرين دفــع إيقاف نضج خلايا APL العلمــاء إلى البحــث عن مادة كيميائيــة يمكنها إجبار هــذه الخلايا على النضــج. لذا فقد جــرى اختبار عشرات العقاقير على خلايــا APL في أنابيب الاختبــار، ليتمكــن واحد منهــا فقط من اجتيــاز الاختبــار، ألا وهو حمض الريتينويــك، وهو صــورة مؤكسدة من فيتامين (أ). لكــن حمض الريتينويك –كمــا اكتشف الباحثــون– هو مادة متفاعلة محيرة يتعــذر الوثوق بها، حيث يمكن لدفعة واحدة من الحمض العمل على نضج خلايا APL، في حين تخفق دفعــة أخرى من المادة الكيميائية نفسها في إحداث التأثير ذاته. فصرف علماء الأحيــاء والكيمياء اهتمامهم نتيجة الشعور بالإحباط حيال هذه الاستجابات المبهمــة والمضطربة، وذلك بعد شعور مبدئــي بالحماسة لهذه المادة الكيميائية التي تحدث النُّضج.

في صيــف عام 1985 سافر فريق من باحثــي اللوكيميا من الصين إلى فرنسا للقاء لوران ديجــو Laurent Degos، وهو اختصاصي أمراض الدم بمستشفى سانــت لويســ Saint Louis Hospital في باريســ وله بــاع طويل مع مرض APL. وكان الفريق الصيني بقيادة تشن يي وانج Zhen Yi Wang يعكف على علاج مرضى APL أيضاً في مستشفى رويجين Ruijin، وهو مركز إكلينيكي حضري يعج بالمرضى في شنغهاي بالصين.

أجرى كل من ديغو ووانج تجارب على عوامل العلاج الكيميائي القياسي، وهي العقاقير التي تستهدف الخلايا سريعة النمو؛ وذلك بهدف تعزيز السكون لدى مرضى APL. لكن النتائج كانت محزنةً، وتحدّث وانج وديجو عن ضرورة وجود إستراتيجية جديدة لمهاجمة هذا المرض الفتّاك غريب الأطوار، وكانوا مصرين على العودة إلى عدم النضج الغريب لخلايا APL وعلى البحوث السابقة عن عامل مكتمل لهذا المرض.

يأتي حمض الريتينويك retinoic –كما علم وانج وديجو– في شكلين جزيئين وثيقي الصلة، يُطلق عليهما حمض سيس–ريتينويك cis–retinoic وحمض ترانس–ريتيونيك trans–retinoic. يتطابق الشكلان في التركيب، لكنهما يختلفان على نحو طفيف في بنيتهما الجزيئية. وتختلف أنماطهما السلوكية على نحو كبير فيما يتعلق بالتفاعلات الجزيئية. (يشتمل حمض سيس–ريتينويك وحمض ترانس–ريتيونيك على الذرات نفسها، مع اختلاف ترتيب تلك الذرات في المادتين). ومن بين الشكلين، كان حمض سيس–ريتينويك هو الأكثر خضوعاً للاختبار بشكل مكثف، وقد نتج عنه استجابات مضطربة وعابرة. لكن وانج وديجو تساءلا عما إذا كان حمض ترانس–ريتيونيك هو عامل الإنضاج الحقيقي أم لا، فهل كانت الإجابات التي لا يعول عليها في التجارب القديمة راجعة إلى مقدار منخفض ومتغير من صورة حمض ترانس–ريتيونيك الموجود في كل دفعة من حمض الريتينويك؟

كان وانج –الذي درس في مدرسة اليسوعية الفرنسية French Jesuit school في شنغهاي– يتحدث الفرنسية المتداولة في الغناء بلكنة ركيكة، فلقد اختُرقت الحواجز اللغوية والجغرافية، وأبدى اختصاصيا الدم تعاوناً دوليّاً، وكان وانج

على علم بوجود مصنع للأدوية خارج شانغهاي يمكنه إنتاج حمض الترانس– ريتيونيك – دون مزج حمض سيس– ريتينويك. لذا عمد وانج إلى اختبار العقار على مرضى APL بمستشفى رويجين، وسيأتي فريق ديجو في باريس في المرحلة الثانية بعد الجولة الأولى من التجارب في الصين وذلك للتحقق كذلك من صحة هذه الإستراتيجية على مرضى APL في فرنسا.

وبدأ وانج تجربته في عام 1986 والتي شملت 24 مريضاً، وأبدى ثلاثة وعشرون منهم استجابات رائعةً، كما أبدت لوكيميا الخلايا النخاعية الخديج في الدم نضجاً سريعاً في خلايا الدم البيضاء، وكتب وانج يقول: (أصبحت النواة أكبر، وشوهدت حبيبات أولية أقل في السيتوبلازم، وفي اليوم الرابع من الاستنبات أدت هذه الخلايا إلى وجود خلايا نقوية تحتوي حبيبات محددة، أو ثانوية ... (توضح تطور) الخلايا المحببة granulocytes تامة النضج).

ثم وقع أمر لم يكن في الحسبان؛ فبعد اكتمال النضج، بدأت الخلايا السرطانية في التلاشي، وعند بعض المرضى اتخذ التمايز والتلاشي شكل ثورة بركانية، بحيث تضخم نخاع العظم وامتلأ بالخلايا النخاعية الخديج المتباينة ثم بدأت هذه الخلايا في الاختفاء ببطء على مدى أسابيع مع نضج الخلايا السرطانية وخضوعها لدورة التلاشي المتسارعة. نتج عن النضج المفاجئ للخلايا السرطانية فوضى في عملية الأيض لم تدم طويلاً، وتمت السيطرة عليها باستخدام الأدوية. وتجسد الأثر الجانبي الوحيد لحمض ترانس–ريتيونيك في جفاف الشفتين والفم وطفح جلدي في بعض الأحيان، واستمرت فترات السكون الناتجة عن حمض الترانس–ريتيونيك لأسابيع بل لشهور.

ما زال مرضى APL يعانون من حالة انتكاس امتدت إلى فترة تتراوح بين

نحـو ثلاثة إلى أربعـة أشهر في المعتاد بعد العلاج باستخـدام حمض ترانس- ريتيونيـك، وبعد ذلـك عمد فريق باريس وشنغهـاي إلى الجمع ما بين عقاقير العـلاج الكيميائي القياسي وحمضـ ترانس-ريتيونيك (مزيـج من العقاقير القديمـة والجديـدة) ودامت فترات السكـون لعدة أشهر إضافيـة. بدأت فترة سكـون اللوكيميـا عند نحو ثلاثة أربـاع المرضى تمتد إلى سنـة كاملة، ثم إلى خمـس سنـوات. وبحلول عـام 1993 خلص كل من وانج وديجـو إلى أن 75 % مـن مرضاهـم المعالجين بمزيج مـن حمضـ الترانس-ريتيونيك والعلاج الكيميائي القياسي لن يتعرضوا للانتكاس، وهي نسبة لم يُسمع بها من قبل في تاريخ المرضى المصابين بمرض APL.

سيحتـاج اختصاصيـو علم أحياء السرطان إلى عقد آخـر من الزمان لتفسير استجابات رويجـين المذهلة على المستوى الجزيئـي. ويكمن لب التفسير في الدراسـات الرائعة التـي أجرتها جانيـت راولي Janet Rowley، وهي مختصة في علـم الخلايا cytologist في شيكاغو في عـام 1984، حيث حددت راولي إزفـاءً translocation فريداً من نوعه في كروموسومات خلايا APL؛ ألا وهو اندمـاج شظية من أحد جينات الكروموسـوم الخامسة عشرة مع أحد جينات الكروموسوم السابعة عشرة. وأدى هذا إلى خلق جين ورمي (خيمري) نشط يدفـع تكاثر الخلايا النخاعية الخديج ويعـوق نضجها، وبذلك يخلق متلازمة غريبة بمرض APL.

في عـام 1990 -وبعـد أربـع سنوات كاملة مـن تجربـة وانج الإكلينيكة في شانغهاي- تم عزل هذا الجين الورمي المسؤول عن المرض من قِبَل فرق مستقلة مـن العلماء مـن فرنسا، وإيطاليـا، وأمريكا. فقـد اكتشف العلمـاء أن الجين

الورمي لمرض APL مسؤول عن تشفير بروتين مرتبط على نحو وثيق بحمض ترانس–ريتيونيــك، ويعمل هذا الارتباط على إخفاء إشارة الجين الورمي على الفور في خلايــا APL، موضحاً بذلك حالات السكون السريعة والقوية التي لوحظت في شنغهاي.

•••

لقد كان اكتشاف رويجين ملحوظَ الأثر، فحمض ترانس–ريتيونيك يجسّد حلمــاً طال انتظارُه في علم الأورام الجزيئية كعقــار للسرطان يستهدف الجين الورمــي. لكن الاكتشاف كان كخيال يعيشــه صاحبُه في الأيام الخوالي؛ فقد تعــرف وانج وديجو في بادئ الأمر على حمضــ الترانس–ريتيونيك مصادفةً مــن خلال أعمال مستوحــاة من التخمين، ولم يكتشفــا أن الجزيء يستهدف الجين الورمي مباشرةً إلا لاحقاً.

لكن هــل كان من الممكن عكس الرحلة، أي البــدء بالجين الورمي ومن ثم التوصل إلى العقار؟ كان مختبر روبرت وينبرج Robert Weinberg في بوسطن قد بدأ بالفعل تلك الرحلة المقلوبة، على الرغم من أن وينبرج نفسه كان غافلاً عنها إلى حد بعيد.

وفي أوائل الثمانينيات، كان مختبر وينبرج قد برع في إتقان تقنية لعزل الجينات المسببــة للسرطان مباشرةً من الخلايا السرطانية، وتمكــن الباحثون –باستخدام تقنيــة وينبرج– من عزل الجينات الورمية الجديــدة من الخلايا السرطانية. وفي عــام 1982 أفــاد العالم لاكشمي شارون بادهــي Lakshmi Charon Padhy – مــن بومباي يعمل في مختبر وينــبرج– بعزل جين ورمي آخــر كذلك من ورم بفــأر يسمى وَرَم الأوليّات العصبيــة neuroblastoma. وكان واينبرج أول من

استخدم الجين neu، وسماه باسم نوع السرطان الذي كان يؤوي هذا الجين.

وأُضيف الجين neu إلى قائمة متزايدة من الجينات الورمية، لكنه كان غريباً عنها؛ فخلايا هذا الجين محاطة بغشاء رقيق من الدهون والبروتينات التي تقوم بدور حاجز زيتي يقاوم اقتحام العديد من العقاقير. ثم يتم عزل معظم الجينات الورمية التي تم اكتشافها حتى الآن، مثل ras وmyc، داخل الخلية (يرتبط الجين ras بغشاء الخلية لكنه يكون في مواجهة الخلية)، مما يجعلها منيعةً ضد العقاقير التي لا تتمكن من اختراق غشاء الخلية. لقد كان إنتاج الجين neu –في المقابل– بمنزلة بروتين جديد غير خفي في عمق الخلية، لكنه مرتبط بغشاء الخلية من خلال شظية كبيرة معلقة خارجها يمكن لأي عقار الوصول إليها بحرية تامة.

توفر لدى لاكشمي شارون بدهي Lakshmi Charon Padhy (عقارٌ) عكف على اختباره، وفي عام 1981 وبينما كان يجري عملية لعزل الجين الخاص به، تمكن شارون من خلق جسم مضاد لبروتين neu الجديد، وما الأجسام المضادة إلا جزيئات صُممت لترتبط بالجزيئات الأخرى. وبمقدور هذا الارتباط أن يعوق البروتين المرتبط ويوقف نشاطه، ولا يمكن للأجسام المضادة أن تعبر غشاء الخلية وتحتاج إلى بروتين مكشوف خارج الخلية لترتبط به. عندئذ كان الجين neu هدفاً ممتازاً، به جزء كبير، و(قدم) جزيئية طويلة تبرز على نحو سهل المنال خارج غشاء الخلية. ولم يكن الأمر سيستغرق من بادهي سوى تجربة واحدة يجريها بعد ظهر اليوم لإضافة الجسم المضاد neu إلى خلايا ورم الخلايا الأولية العصبية لتحديد تأثير الارتباط، يتذكر وينبرج في وقت لاحق قائلاً: (لَكَم يؤرقني الشعور بالذنب، فلو أنني كنت تحليت بالجدية والتركيز

ولم يتملكنـــي الهوس بأفكاري في ذلك الوقت، لتمكنت من التوصل إلى هذه العلاقة).

وعلى الرغم من الإغراء، إلا أن وينبرج وبادهي لم يتمكنا من إجراء التجربة، ومـرت الأيام وبادهي غـارقٌ في التأمل ومطالعة الكتـب، يجوب مختبره في الشتـاء بمعطـف بـالٍ، ويجري تجاربـه الخاصـة ولا يتفوه للآخريـن عنها إلا بالقليـل. وعلى الرغم من نشر اكتشاف بادهي في مجلة علمية رفيعة المستوى، إلا أن عـدداً قليلاً فقـط من العلماء هم الذين أدركوا إمكانية عثور بادهي على دواء محتمـل مضاد للسرطان (وتم دفن الجســم المضاد المرتبط الجديد في شكل غامض في المقال). حتى إن وينبرج الغارق في دوامة الجينات الورمية الجديدة والمهووس بالبيولوجيا الأساسية للخلية السرطانية، قد نسي بسهولة أمر تجربة neu هذه[1].

تمكـن وينبرج من اكتشاف جـين ورمي وربما عقار لإعاقـة الجين الورمي، لكـنَّ الاثنـين لم يلتقيا قـط (في الخلايا أو الأجســام البشرية). ثـارَ الجين neu ومـاجَ، وذلك بصورة أحادية لا تُقهر على مـا يبدو، في خلايا ورم الأوليات العصبيـة التي تنقسم في الجسم الحاضن لهـا، ومع ذلك ما تزال قدمه الجزيئية تلـوح خارج سطح غشاء البلازما، لتكون مكشوفة وعرضة للاستهداف مثل كعب أخيل الشهير.

(1) في عـام 1986 أوضـح جيفري دربين Jeffrey Drebin ومارك غرين Mark Greene أن العلاج باستخدام الأجسام المضادة للجين neu يعمل على إيقاف نمو الخلايا السرطانية، لكن احتمال تطوير هذا الجسم المضاد إلى عقار مضاد للسرطان في البشر راوغ المجموعات كافة وتملص منها.

مدينة من الخيوط

(لأجل إقامة علاقات تنعش الحياة بالمدينة، درج سكان إرسيليا Ersilia على مدِّ خيوط تمتد من زوايا المنازل، بيضاء أو سوداء أو رمادية أو بالأبيض والأسود، حسبما يميزون تلك العلاقة سواء علاقة قرابة، أو تجارة، أو سلطة أو وكالة. وعندما تصبح الخيوط عديدة لدرجة أنه يتعذر عليك المرور من خلالها، يغادر السكان، فتغدو المنازل خاويةً)

إيتالو كالفينو[1]
Italo Calvino

قد يكون وينبرج Weinberg قد نسي الأبعاد العلاجية للجين neu، إلا أن الجينات الورمية بطبيعتها الخاصة لا يمكن أن تُنسى بسهولة.

في كتابه (مُدن غير مرئية) Invisible Cities، يصف إيتالو كالفينو Italo Calvino مدينة حاضرة خيالية يُرمز فيها لكل علاقة بين أي منزل والذي يليه بقطعة من الخيط الملون الممتد بين المنزلين. وعندما تكبر العاصمة، يغلظ شبك الخيوط وتتلاشى المنازل الفردية، وفي نهاية المطاف تصبح مدينة (كالفينو) Calvino مجرد شبكة منسوجة بينيّاً من الخيوط الملونة.

إذا قُدِّر لشخص ما أن يرسم خريطةً مماثلةً من العلاقات بين الجينات في خلية بشرية عادية، فلن يحتل قلب هذه المدينة الخلوية سوى طليعة الجينات الورمية ومثبطات الورم مثل myc، ras، وneu، وRb، حيث تطلق

(1) إيتالو كالفينو: كاتب وصحفي وناقد وروائي إيطالي (1923 – 1985) يمتاز كالفينو برواية الخيال التاريخي، والمزج الرائع بين الواقع والأسطورة، من مؤلفاته مدن لامرئية، حكايات إيطالية، الأغاني الصعبة.

بدورها شبكات من الخيــوط الملونة في كل اتجاه. فطليعة الجينات الورمية Proto–oncogenes ومثبطـات الــورم tumor suppressors تمثـل محــاور جزيئيــة للخلية، فهم الحراس على بوابات انقســام الخلية. وهذا مركزي للغاية بالنسبة لتكويننــا الفسيولوجي بحيث تتشابك الجينات والمسارات التــي تنســق هذه العملية مع كل جانــب آخر تقريباً مــن تكويننا الحيوي. ونطلق على هذه العملية قاعدة الدرجات الست للانفصال عن السرطان، فبمقدورك طــرح أي سؤال بيولوجي، بغض النظــر عن غرابة السوال ما الــذي يؤدي إلى حدوث هبوط في القلب؟ أو لماذا تهرم الديدان؟ أو حتى كيف يتسنى للطيور أن تغرد؟ وتجد نفسك في نهاية المطاف –وفي أقل من ســت خطوات جينيــة– تلتقي وجهاً لوجه بطليعة الجــين الورمي أو مثبط الورم.

عندئــذٍ لا ينبغي حتــى أن تُدهش لكون الجين neu كاد يُنسى في معامل وينــبرج، في حــين أنــه نهض مــن سباتــه في أخــرى. وفي صيف 1984 اكتشــف فريق مــن الباحثين من المشاركين مع وينــبرج الند البشري لجين neu. ونظــراً لوجود تشابــه بينه وبين جين آخر معــدل للنمو تم اكتشافه مسبقاً –وهو مستقبل EGF البشــري (HER)– فقد أطلق عليه الباحثون اسم جين Her–2.

إن الجــين مهما يحمل من تسميات فلن يكون إلا هو نفسه، بيد أن neu قــد تعرض إلى تحول حاسم في مجريات حياتــه، لقد اكتُشف جين وينبرج في معمــل أكاديمــي، وانصب معظم اهتمام وينبرج علــى سبر أغوار الآلية الجزيئية لجين neu الورمي، بينما اكتُشف Her–2 على النقيض من السابق

في أروقة شركة جينينتك Genentech للأدوية مترامية الأطراف. إن الفرق بينهمـا في المـكان والفرق الناتج في الأهداف من شأنـه أن يغير مصير هذا الجـين كليّاً. كان neu يمثل سبيلاً لفهم الجوهـر البيولوجي للوَرَم الأَرُومِيّ العَصَبـي neuroblastoma بالنسبـة لوينبرج، أما بالنسبـة لشركة جينينتك فكان Her–2 يمثل سبيلاً لابتكار عقار جديد.

•••

تقـع شركة جينينتك –والاسم هو اختصار لتكنولوجيا الهندسة الوراثية Genetic Engineering Technology– في الحافـة الجنوبيـة مـن سـان فرانسيسكـو San Francisco، وتحيط بهـا معامل الطاقة لشركة ستانفورد Stanford، وجامعة كاليفورنيا في سان فرانسيسكو، وبيركيلي Berkeley، والشـركات الناشئـة المزدهرة لـوادي السيليكـون Silicon Valley. وقد خرجـت هذه الشركـة من طيات فكـرة تشربت برمزيـة الكيمياء القديمة متأصلة الجذور.

في أواخر السبعينيات اخترع الباحثون في ستانفورد وجامعة كاليفورنيا في سان فرانسيسكو تكنولوجيا أطلقوا عليها اسم (حمض DNA المصنّع). وقد أتاحت هــذه التكنولوجيا هندسة الجينات وراثيّاً بطريقة مذهلة حتى الآن، فقد توصلـوا إلى نقل الجينات من كائن حي إلى آخر، فأمكن تحويل جـين البقـرة إلى بكتيريـا، أو تخليق بروتين بشري مـن خلايا كلب، كما أمكن ضم الجينات معاً لتكوين جينات جديدة، وخلق بروتينات لم توجد مطلقـاً في الطبيعة. لقد استغلت جينينتك قـدرة تكنولوجيا الجينات هذه لابتـكار موسوعة صيدلانية لعقاقير جديـدة. وحينما تأسست الشركة في

1976 حصلت على ترخيص بتكنولوجيا حمض DNA المصنّع من جامعة كاليفورنيا في سان فرانسيسكو، واستثمرت لذلك مبلغاً زهيداً يبلغ 200.000 دولار في مشروعات التمويل، وانطلقت تجمع غنائمها من هذه العقاقير الجديدة.

ويعني تعبير (عقار) drug –كمصطلح مجرد– أي مادة يمكن أن تحدث تأثيراً على وظائف أعضاء كائن حيواني. وقد يكون العقار مجرد جزيئات بسيطة، من ماء وملح، يمكن أن يقوم تحت تأثير ظروف مناسبة بوظيفة دوائية قوية، أو يمكن أن تتكون العقاقير من عوامل كيميائية معقدة ومتعددة –جزيئات مشتقة من الطبيعة– مثل البنسيلين، أو عوامل كيميائية مخلقة صناعيّاً مثل أمينوبترين aminopterin. وتُعد البروتينات من بين أكثر العقاقير تعقيداً في الطب، وهي جزيئات مخلَّقة بواسطة خلايا يمكن أن تُحدِث تأثيرات ضارةً على الفسيولوجيا البشرية. فالإنسولين المصنوع من خلايا البنكرياس هو بروتين ينظم السكر في الدم، ويمكن استخدامه للتغلب على مرض السكر، كذلك يعمل هرمون النمو –المصنوع من خلايا الغدة النخامية– على تعزيز النمو بزيادة أيض خلايا العضلات والعظام.

قبل بزوغ نجم جينينتك كان من العسير إنتاج عقاقير البروتينات على الرغم من إدراك إمكانية تحقيق ذلك. فالإنسولين، على سبيل المثال، كان يجري إنتاجه بطحن أحشاء البقرة والخنزير إلى مرق، ومن ثم يتم استخلاص البروتين من الخليط بمقدار رطل واحد من الإنسولين من كل ثمانية آلاف رطل من غدد البنكرياس. وكان يستخلص هرمون النمو

-المستخـدم في علاج إحدى صور القَزامــة- من الغدد النخامية المشرحة من آلاف الجثـث البشرية، وكانت عقاقير التجلط التي تستخدم في علاج اضطرابات النزف تأتي من لترات من الدم البشري.

لقد يسَّرت تكنولوجيا حمضـ DNA المصنّع لشركـة جينينتك تخليق البروتينـات البشرية من جديد، فبدلاً من استخلاص البروتينات من أعضاء حيوانية وبشريـة، تمكنت شركة جينينتك من (هندسـة) الجين البشري إلى بكتيريا، إن صح التعبير، واستخدام خلايا البكتيريا كمفاعل حيوي لإنتاج كميات هائلة من ذلك البروتين، وكانت التكنولوجيا المستخدمة تحويلية. وفي عـام 1982 أماطـت شركة جينينتك اللثـام عـن أول إنسولين بشري مصنّع، وفي عـام 1984 أنتجت عامل التجلط المستخدم في السيطرة على النزف لدى المرضى المصابين بمرض نزف الدم (الهيموفيليا) hemophilia. وفي عـام 1985 أنتجت جينينتك نسخةً مصنّعةً من هرمون النمو البشري، وقد تخلقت جميعها عن طريق الهندسة الوراثية لإنتاج البروتينات البشرية من الخلايا البكتيرية أو الحيوانية.

في أواخر الثمانينيات -وعلى الرغم من الطفرة المذهلة في نمو الشركة- نفـدت العقاقـير الموجودة لـدى جينينتك وتحولـت إلى الإنتاج بكميات ضخمة باستخدام تكنولوجيـا التصنيع. وقد كانت إنجازاتها الأولى نتاجاً لعمليـة وليس لمنتج؛ فلقد وضعت الشركـة أُسساً لطريقة جديدة في إنتاج الأدويـة القديمة. والآن وقد انطلقت جينينتك لاختراع عقاقير جديدة من البدايـة؛ اضطرت إلى تغيير إستراتيجيتها الرابحة، فقد احتاجت إلى إيجاد أهداف للعقاقير، ألا وهي بروتينات من الخلايا يمكن أن تلعب دوراً حيويّاً

في فسيولوجيا المرض والتي يمكن بدورها إيقافها أو تشغيلها بواسطة بروتينات أخرى منتجة باستخدام حمض DNA المصنّع.

وتحت رعاية برنامج (اكتشاف الهدف) هذا، تمكن أكسيل أولريخ Axel Ullrich –وهو عالم ألماني يعمل في جينينتك– من إعادة اكتشاف جين وينبرج المسمى Her–2/neu، والجين الورمي المرتبط بغشاء الخلية[1]. لكن بعد اكتشاف الجين لم تعرف جينينتك ماذا تفعل به!! لقد كانت العقاقير التي تمكنت جينينتك من تخليقها بنجاح حتى ذلك الوقت مصنَّعةً لعلاج الأمراض البشرية التي يكون فيها البروتين أو الإشارة إليه غائبةً أو منخفضةً مثل الإنسولين لمرضى السكر، وعوامل تجلط الدم لعلاج المصابين بنزف الدم، وهرمون النمو للأقزام. كان الجين الورمي على النقيض من ذلك؛ فهو ليس إشارةً مفقودةً، لكنه إشارة مفرطة، وتمكنت جينينتك من تصنيع بروتين مفقود في الخلايا البكتيرية، لكن ما يزال عليها بعد معرفة كيفية تعطيل البروتين مفرط النشاط في الخلايا البشرية.

•••

في صيف عام 1986 بينما لم تزل جينينتك في حيرة من أمرها حيال طريقة تثبيط نشاط الجينات الورمية، حضر أولريخ ندوةً في جامعة كاليفورنيا في لوس آنجليس، وارتدى أولريخ في حماس شديد حلته الرسمية السوداء ليكون المتحدث المؤثر في الندوة. وأذهل جمهور الحاضرين بقصته التي لا

(1) لقد اكتشف أولريخ فعليّاً التجانس البشري لجين neu من الفأر، وقد اكتُشفت مجموعتان أخريان من الجين نفسه بشكل مستقل.

تصدق عن عزل Her–2، ومصادفة التقارب بين ذلك الاكتشاف والعمل الـذي قام به وينبرج في السابق، لكنه تـرك مستمعيه في حيرة؛ فجينينتك شركة أدوية، لكن أين العقار؟

حضـر دنيسـ سلامـون Dennis Slamon –وهو اختصاصـي الأورام في جامعـة كاليفورنيا، لوس آنجليس UCLA– محاضـرة أولريخ بعد ظهر ذلك اليـوم من عام 1986. وجاء سلامـون Slamon –وهو ابن لعامل في أحـد مناجم الفحم بولاية الآبالاش– إلى جامعة كاليفورنيا، لوس آنجليس كزميل في علم الأورام بعد دراسته للطب بجامعة شيكاغو University of Chicago، وكانت شخصيته مزيجاً غريباً من السلاسة والعناد، (كمطرقة مخمليـة) على حد وصف أحد الصحفيين. وفي بداية حياته العلمية توصل سلامون إلى مـا وصفه بـ(الحل الفتاك) لعلاج السرطـان، لكن الأمر كان مجرد حل دون نتيجة. وفي شيكاغو، أجرى سلامون سلسلة من الدراسات المتقنـة على فيروس تي–الليمفاوي البشري مـن النوع الأول HTLV–1، وهـو من نوع فيروسات (ريترفيروسـ) retrovirus المسؤولة عن الإصابة ببعضـ أنـواع السرطـان. لكن فيروسـ HTLV–1 ما هـو إلا سبب نادر للإصابـة بالسرطان، وقد علم سلامون أن قتـل الفيروسات لا يعد علاجاً للسرطان، فهو في حاجة إلى طريقة لقتل الجين الورمي.

توصـل سلامـون –بعد الاطلاع علـى تاريخ أولريخ مـع جين Her–2– إلى تكويـن علاقـة سريعـة وبديهيـة. كان لدى أولريـخ جين ورمي، أمـا جينينتك فهـي تريد تصنيع عقار، لكن الوسيـط بينهما مفقود؛ فعقار بـلا مرض هـو أداة لا طائل منها. ولتصنيع عقار جديـر بالاهتمام لعلاج

السرطـان، فنحـن في حاجة إلى سرطان يمتـاز فيه جـين Her–2 بالنشاط المفرط. ولدى سلامون مجموعة مـن السرطانات يمكنه من خلالها اختبار النشاط المفرط لجين Her–2، فعكف على تجميع مجموعة من الجرذان مثل Thad Dryja في بوسطن، وعمل على تخزين عينات أنسجة السرطان من المرضـى الذين خضعوا لإجراء عملية جراحية في جامعة كاليفورنيا، لوس أنجليـس، وتم حفظهـا جميعـاً في غرفة تجميد ضخمـة. واقترح سلامون نوعاً من التعاون مـع أولريخ، فإذا استطاع الأخير إرسال أبحاث الحمض النـووي الخاصة بجين Her–2 في شركـة جينينتك، سيتمكن سلامون من اختبـار هذه المجموعة من الخلايا السرطانية بحثاً عن عينات جين Her–2 مفرط النشاط، ومن ثم رأب الصدع بين الجين الورمي والسرطان البشري، ووافق أولريخ.

وفي عام 1986، بعث لسلامون بأبحاث Her–2 لاختبارها على عينات السرطان، وفي غضون أشهر قليلة أخطر سلامون أولريخ بالعثور على نمط واضح، على الرغم من عدم تمكنه من فهمه بشكل كامل. فالخلايا السرطانية التـي غدت معتادةً في نموها على التبعيـة لنشاط الجين يمكنها تضخيم هذا الجـين من خلال تكوين نسـخ متعددة منـه في الكروموسومات. ويُطلق على هذه الظاهـرة –مثل المدمن الذي يُشبع الإدمان لديه من خلال زيادة استخدام العقار– اسم تضخيم الجين الورمي oncogene amplification، فقد اكتشف سلامون ارتفاع معدل تضخيم جين Her–2 في بعض عينات سرطان الثدي وليس جميعهـا. واستناداً إلى نمط الاصطباغ، يمكن تقسيم سرطـان الثـدي بدقـة إلى عينات جـين Her– 2 مضخمـة وHer– 2 غير

مضخمة (عينات Her– 2 موجبة وأخرى سالبة).

بعد شعوره بالحيرة تجاه نمط (التشغيل وإيقاف التشغيل) هذا، أرسل سلامون مساعداً له لتحديد ما إذا كانت الأورام الموجبة Her– 2 تسلك نمطاً مختلفاً عن الأورام السالبة Her– 2، فأسفر البحث في ذلك الوقت عن نمط آخر غير عادي؛ حيث تميل أورام الثدي التي تضخم الجين الذي اكتشفه أولريخ إلى أن تكون أكثر عدوانية وانتشارية وأكثر تدميراً. إن تضخيم جين Her– 2 يعد سمةً مميزةً للأورام الأسوأ توقعاً.

وبدأت بيانات سلامون سلسلةً من ردود الفعل في مختبر أولريخ بشركة جينينتك، فقد دفعت العلاقة بين جين Her–2 ونوع فرعي من السرطان –سرطان الثدي العدواني– إلى إجراء تجربة مهمة. وتساءل أولريخ عما سيحدث إذا أمكن إيقاف نشاط جين Her– 2 بطريقة ما.. هل (أدمن) السرطان حقّاً تضخيم جين Her– 2؟ وإذا كان الأمر كذلك، هل يمكن إخماد إشارة هذا الإدمان باستخدام عقار مضاد لجين Her–2 لإعاقة نمو الخلايا السرطانية؟ كان أولريخ يتتبع على نحو حثيث خطوات تجربة المساء التي نسي وينبرج وبادهي إجراءها، وأدرك أولريخ أين يمكنه البحث عن عقار لإيقاف وظيفة Her–2.

وقبل منتصف حقبة الثمانينيات من القرن العشرين، تمكنت جينينتك من أن تتخذ لنفسها شكلاً مماثلاً للجامعة، وأصبح الحرم الجامعي في جنوب سان فرانسيسكو يضم إدارات ومؤتمرات ومحاضرات ومجموعات فرعية، وباحثين يرتدون الجينز الممزق ويلعبون الفريسبي على المروج. بعد ظهر أحد الأيام، زار أولريخ قسم علم المناعة في جينينتك الذي تخصص في

تصنيــع جزيئات مناعيــة، وتساءل عن إمكانية تصميــم عقار من قِبَل أحد متخصصي علم المناعة؛ وذلك بهدف ربط جين 2 –Her ومحو إشارته.

فكــر أولريخ في نــوع معين من البروتــين (جسم مضــاد)، والأجسام المضــادة antibodies عبارة عــن بروتينات مناعية تربــط أهدافها بواسطة الألفــة affinity والخصوصيــة specificity بصــورة دقيقــة، يعمل النظام المناعــي على تخليق أجسام مضادة لربط وقتل أهداف محددة من البكتيريا والفيروسات، فالأجسام المضادة هي الرصاصات السحرية للطبيعة. وفي منتصف حقبة السبعينيات من القرن العشرين، ابتكر اثنان من اختصاصيي المناعة بجامعة كامبريدج، وهما سيزار ميلشتاين Cesar Milstein وجورج كولر George Kohler طريقة لإنتاج كميات كبيرة من جسم مضاد فردي باستخــدام خلية مناعية هجينــة تم دمجها فعليّاً لتنصهــر في خلية سرطانية. (تُفرز الخلية المناعية الجســم المضاد في حين تحوله الخلية السرطانية –وهي متخصصــة في النمو غير المنضبط– إلى مصنع). جرت على الفور الإشادة بالاكتشــاف كمسار محتمل لعلاج السرطان. ويحتاج العلماء –لاستغلال الأجسام المضادة علاجيّاً– إلى تحديد الأهداف الخاصة بالخلايا السرطانية، وقــد ثبتت أنه يصعب التعرف عليها. اعتقد أولريخ أنه قد عثر على هدف واحد من هذا القبيل؛ فربما يكون جين 2–Her –الذي يجري تضخيمه في بعضــ أورام الثدي رغم عدم رؤيته بصــورة واضحة في الخلايا الطبيعية– هو لب الحقيقة المفقودة لدى كولر.

في غضــون ذلــك، أجــرى سلامــون تجربة أخــرى مهمة علــى أنواع السرطــان التي تعبر عن جين 2–Her في جامعــة كاليفورنيا، لوس آنجليس

UCLA، فقد غرس هــذه السرطانات في الفئران، حيث تحولت إلى أورام هشــة ونقيليــة، والتي تلخص أداء المرض العدواني مع البشــر. وفي عام 1988، أنتــج اختصاصيو المناعة بشركة جينينتك بنجاح جسماً مضادّاً من فأر يرتبــط بجين Her—2 ويثبــط نشاطه. وأرسل أولريــخ لسلامون أولى القوارير التي تحتــوي الجسم المضاد، ليبدأ سلامــون سلسلةً من التجارب شديــدة الأهميــة.. وعندما عمــد إلى علاج خلايا سرطــان الثدي مفرطة التعبــير عن جــين Her—2 في طبــق باستخدام الأجسام المضــادة، توقفت الخلايــا عن النمــو، ثم التفت حــول بعضها، ثم ماتت بعــد ذلك. وعلى نحو أكــثر تأثيراً، عندما عمد سلامون إلى حقن الفــأر الحي الحامل للورم مستخدمــاً الجسم المضــاد لجين Her—2، اختفــت الأورام أيضاً، وجاءت النتيجــة مثاليةً وفاقت آماله وآمال أولريخ، فقد نجح تثبيط جين Her—2 في النموذج الحيواني.

توفرت لدى أولريخ وسلامــون الآن جميع المكونات الأساسية الثلاث للعــلاج الموجه للسرطان: الجين الورمي، ونــوع من السرطان ينشِّط ذلك الجين الورمي على وجــه التحديد، والعقار الذي يستهدفه تحديداً. وتوقع كل منهمــا أن تقفــز جينينتك لتنتهــز الفرصة لإنتاج عقــار بروتين جديد للقضــاء علــى إشارة الجين الورمي مفرطــة النشاط. فَقَــدَ أولريخ –القابع بعيــداً في مختــبره مع جــين Her—2– الاتصال مــع مســار الشركة خارج المختــبر، واكتشف أن شركة جينينتك قد تخلــت عن رغبتها في اكتشاف عقار للسرطان. وخلال حقبــة الثمانينيات من القرن العشرين وأثناء لهث أولريــخ وسلامــون للبحــث عن هدف محــدد لخلايا السرطــان، حاولت

العديـد من شـركات الأدوية الأخرى تطوير عقاقـير مضادة للسرطان عن طريـق معرفة محدودة بالآليات التي تدفع نمـو الخلايا السرطانية. وكما هو متوقـع كانت العقاقير الجديدة عشوائيةً بشـكل كبير، فهي سامة لكل من الخلايـا السرطانية والخلايا الطبيعية على حد سواء، وكما هو متوقع أيضاً، فشلـت جميعهـا فشلاً ذريعـاً في التجـارب الإكلينيكة. لقـد كان منهج أولريـخ وسلامـون –المتمثل في البحـث عن جين ورمـي وجسم مضاد يستهـدف الجين الورمي– أكثر رقيّاً وتحديداً، لكن شركة جينينتك شعرت أن تدفق الأموال لتطوير عقار آخر معرض للفشل قد يشل قدرات الشركة ماليّـاً. وخشية تكرار أخطاء الآخرين، والتي وصفها أحد الباحثين بشركة جينينتك بـ(حساسية السرطان)، سحبت جينينتك التمويل بعيداً عن معظم مشاريع السرطان.

أحـدث القرار صدعـاً عميقاً بـين جنبات الشركـة، فاندفعت مجموعة صغـيرة مـن العلماء تؤيد بحماسـ برنامج السرطان. لكـن رغبة المديرين التنفيذيين بشركة جينينتك انصبت على عقاقير أبسط وأكثر ربحية، لينتهي الأمر بجين Her–2 إلى مهب الريح. غادر أولريخ جينينتك مكتئباً مُسْتَنْزَفاً لينضم في نهاية المطاف إلى مختبر أكاديمي في ألمانيا، حيث يمكنه العمل على الجينات السرطانية دون ضغوط متقلبة بشركة أدوية تقيد علمه.

وجاهـد سلامون –الذي يعمل بمفرده الآن في جامعة كاليفورنيا، لوس آنجليس– بقوة للإبقاء على مجهودات Her–2 على قيد الحياة في جينينتك، وذلـك على الرغم من توقفه عـن العمل لحساب الشركـة. ويتذكر المدير الطبـي بشركة جينينتك جون كـيرد John Curd، قائلاً: (لم يكترث للأمر

أحد سواه). فقد غدا سلامون شخصيةً منبوذةً في جينينتك، فصار مندفعاً ومزعجاً إلى الحد الذي كان يدفعه في أغلب الأحيان للطيران من لوس آنجليس ليختبئ في الأروقة سعياً لجذب انتباه أي شخص للجسم المضاد الفأري الخاص به. لكن معظم العلماء كانوا قد فقدوا الاهتمام، أما سلامون فما زال مؤمناً بمجموعة صغيرة من علماء جينينتك، وهي المجموعة التي تشعر بالحنين للأيام الخوالي للشركة عندما كان يجري التعامل مع المشكلات على نحو محدد لأنها كانت مستعصية على الحل. وقد كان اختصاصي علم الوراثة وخريج معهد ماساتشوستس للتكنولوجيا MIT ديفيد بوتستين David Botstein، واختصاصي بيولوجيا الجزيئات آرت ليفنسون Art Levinson بشركة جينينتك؛ من أقوى أنصار مشروع جين Her–2. (أتى ليفنسون للعمل بجينينتك من مختبر مايكل بيشوب Michael Bishop في جامعة كاليفورنيا، سان فرانسيسكو، حيث كان يعكف على معالجة src بالفوسفوريل، فقد كانت الأورام السرطانية تشغل كل تفكيره). استطاع سلامون وليفنسون –من خلال الربط بين الأحداث، وجمع الموارد، وتكوين الصلات– إقناع فريق صغير لمبادرة دفع مشروع Her–2 قدماً.

وتقدم العمل تدريجيّاً رغم ضآلة التمويل، على نحو خفي تقريباً عن المسؤولين التنفيذيين في جينينتك. وفي عام 1989 طور مايك شيبرد Mike Shepard –اختصاصي المناعة في جينينتك– إنتاج الجسم المضاد Her–2 وتنقيته، لكن الجسم المضاد المنقى من فأر –كما أدرك سلامون– هو أبعد ما يكون عن التحول لعقار للبشر؛ حيث تثير الأجسام المضادة من الفئران

–لكونهـا بروتينات (غريبة)– استجابةً مناعيـةً قويةً في البشر، أي عقاقير سيئة جداً للبشر. وللتحايل على هذه الاستجابة يتعين تحويل الجسم المضاد الـذي توصلت إليه الشركة إلى بروتـين يشبه إلى حد كبير جسم مضاد من البشـر. فهـذه العملية المسمـاة (أنسنة) humanizing الجسـم المضاد (أي جعـل الجسم المضاد متوافقاً مـع البشر)، هي فن دقيق، أقرب ما يكون إلى ترجمـة رواية؛ حيث لا تكمـن الأهمية في المحتوى فقـط، بل في شكل الجسم المضاد الذي يمثل الأهمية الكبرى للجسم المضاد.

وبـول كارتر Paul Carter (مسـؤول الأنسنة) المقيم في جينينتك شاب إنجليـزي هـادئ الطبـاع يبلغ مـن العمر 29 عامـاً، تعلم هـذه الحرفة في كامـبردج Cambridge من سيزار ميلشتايـن Cesar Milstein، وهو أول عـالم يُنتج هذه الأجسام المضادة بدمـج الخلايا المناعية والخلايا السرطانية. وبتوجيه من سلامون وشيبرد، شرع كارتر في أنسنة الجسم المضاد الفأري صيـف عام 1990، وتمكـن كارتر من إنتاج جسم مضـاد Her–2 متوافق مـع البشر بالكامل مُعد لاستخدامه في التجارب الإكلينيكة، وسوف تعاد تسميـة الجسم المضاد –كعقـار محتمل في الوقت الراهـن– إلى هيرسبتين Herceptin، الناجـم عن دمـج الكلمات التالية: الجسـم المضاد Her–2، والمعترض intercept، والمُثبط inhibitor[(1)].

هـذه هـي مرحلة الـولادة المتعسرة والمؤلمـة للعقار الجديـد بحيث كان

(1) العقـار معـروف أيضاً باسمه الدوائي تراستوزوماب Trastuzumab، وتُستخـدم اللاحقة (ab) للدلالة على حقيقة أن هذا هو جسم مضاد.

مــن اليسير نسيــان ضخامة ما تم إنجــازه. حدد سلامــون تضخيم Her–2 في أنسجــة سرطان الثــدي في عام 1987، وأنتج شيــبرد وكارتر جسماً مضاداًّ متوافقاً مــع البشر بحلول عام 1990، فقد انتقلوا من مرحلة اكتشاف السرطان، إلى البحث عن هدف، ثم التوصل إلى عقار مثير للدهشة في ثلاث سنوات، بوتيرة لا مثيل لها في تاريخ السرطان.

في صيــف عام 1990 اكتشفت باربرا برادفيلد Barbara Bradfield –وهي سيــدة في الثامنــة والأربعين من العمر، من بوربانــك Burbank كاليفورنيا– كُتلة في ثديها وتكتُّلا تحت إبطها، وأكدت العينة شكوك السيدة؛ فهي مصابة بسرطان الثدي الذي انتشر في غددها الليمفاوية، وجرى علاجها باستئصال للثديــين تلاه سبعة أشهر تقريباً من العــلاج الكيميائي. وتتذكر السيدة قائلة: (عندما انتهيت من كل ذلك، شعرت كما لو أنني قد عبرت نهراً من المأساة).

لكــنَّ هنــاك نهراً آخر يجــب عليها اجتيــازه؛ فقد أصيبت حيــاة برادفيلد بمأساة أخرى غير متوقعة، ففــي شتاء عام 1991 تعرضت ابنتها الحامل البالغة مــن العمر 23 عامــاً –أثناء قيادة السيــارة على طريق سريــع لا يبعد كثيراً عن منزلهمــا– إلى القتل في حــادث شنيع. وبعــد بضعة أشهر، وأثنــاء جلوسها بخشــوع في صباح أحــد الأيام داخل أحد فصول دراســة الكتاب المقدس، تحركت أصابع برادفيلــد لتلامس حافة رقبتها، فلاحظت ظهور تكتل جديد بحجم حبة العنب فوق عظمة الترقوة بالضبط.. إن سرطان الثدي لديها كان قد انتكــس وانتشر، وكان هذا مــن المؤكد نذيراً للموت. لــذا فقد أخضعها طبيب الأورام في بوربانــك Burbank إلى العلاج الكيميائي، لكنها رفضت ذلك، والتحقت ببرنامج للعلاج البديــل بالأعشاب واشترت العصير النباتي

وخططـت لرحلة إلى المكسيـك. وعندما سـأل طبيـب الأورام الخاص بها عـن إمكانيـة إرسال عينات مـن سرطان الثدي إلى مختـبر سلامون في جامعة كاليفورنيا، لوس آنجليس للحصول على رأي ثانٍ، وافقت على مضض، فهي تعلم أن وجود طبيب بمكان بعيد يُجري اختبارات غير مألوفة على عينة الورم الخاصة بها ربما لن يعود عليها بأي أثر يُرجى.

في صيـف عام 1991 وفي أحد الأيام بعد الظهـيرة، تلقت برادفيلد مكالمةً هاتفيةً مـن سلامون. قدَّم نفسه إليها باعتباره باحثـاً يعمل على تحليل شرائح العينـات الخاصة بهـا، وأخبرها عن Her–2، وتتذكـر كلماته قائلة: (تغيرت نـبرة صوته). فالورم لديها –كما أخبرهـا– يحتوي أعلى مستويات تضخيم Her–2 والتـي لم يَـرَ لها مثيلاً من قبل. وأخبرها سلامـون بإجرائه تجربة على جسـم مضاد يرتبط بـ Her–2، وأنها ستكون مرشحـة مثالية للعقار الجديد، فرفضـت برادفيلد قائلة: (أنـا في نهاية الطريق)، وتابعـت: (ولقد تقبّلت ما يبـدو أنه لا مفر منه). حاول سلامون إقناعهـا جاهداً، لكنه عجز عن إثنائها عن رأيها، ولذلك شكرها وأنهى الاتصال.

ورغـم ذلـك، وفي وقـت مبكـر من صبـاح اليوم التـالي، عـاد سلامون للاتصال بها مرة أخرى، واعتذر عن التدخل في شؤونها، لكن قرارها أشعره بالاضطراب طوال الليل. فمن بين كافة الصور المغايرة لتضخيم Her–2 التي واجههـا، كان التضخيم لديها غير عادي حقّاً؛ فقد كان الورم لدى برادفيلد مكتظّاً بـ Her–2، ويكاد يكون ثملاً كما لو كان منوماً مغناطيسيّاً على الجين الورمي، وتوسل إليها مرةً أخرى للانضمام إلى تجربته.

كتب جوان ديديون Joan Didion، يقول: (ينظر الناجون إلى الوراء ويرون

بشائـر ورسائل قد غابت عنهـم). بالنسبة لبرادفيلد، كانـت مكالمة سلامون الهاتفية الثانية فأل خير، ليخترق شيء ما في تلك المحادثة الدرع الذي احتمت بـه. ففي صباح يوم دافئ في شهر أغسطـس 1992، زارت برادفيلد سلامون في عيادتـه في جامعة كاليفورنيا، لوس آنجليـس، وقابلها سلامون في الردهة، وقادهـا إلى غرفـة في الجـزء الخلفي من البنـاء، وتحت المجهـر جعلها تشاهد سرطان الثـدي الذي تم استئصاله من جسدها، مـع الحليقات الداكنة للخلايا المرمـزة بـ Her–2. وعلى السبورة رسم صورة للرحلة العلمية الملحمية خطوة بخطـوة، بدأت باكتشاف neu، ثم إعـادة اكتشافه في مختبر أولريخ، والنضال من أجل إنتاج عقار، وبلوغ الذروة في تجميع الجسم المضاد معاً بعناية بواسطة كل من شيبرد وكارتر.

نظـرت برادفيلد إلى الخط الذي يمتد مـن الجين الورمي إلى العقار، ووافقت على الانضمام لتجربة سلامون. لقـد كان القرار محظوظاً للغاية؛ ففي الأربعة الأشهـر بين مكالمـة سلامون الهاتفيـة وأول مـرة تتناول فيـه برادفيلد عقار هيرسبتـين، ثار بـركان الورم في جسدهـا، لينشر ستة عشر تكتـلاً جديداً في رئتيها.

•••

التحقـت خمس عشرة سيدة –من ضمنهـن برادفيلد– بتجربة سلامون في جامعـة كاليفورنيـا، لوس آنجليس في عام 1992. (وقفـز هذا العدد لاحقاً إلى سبعة وثلاثين) وقد أُعطي العقار لمدة تسعة أسابيع، بالاشتراك مع سيسبلاتين، وهـو عامل كيميائـي تقليدي يستخدم لقتل خلايا سرطـان الثدي، يعطى كل منهمـا في الوريد. وكان من تخطيط سلامون أن يجري علاج السيدات كافة

في اليـوم نفسه وفي الغرفة ذاتها حسب الضرورة.. كان المشهد مسرحيّاً؛ فقد كان الموقـف يمثل خشبة مسرح يعلوهـا مجموعة محاصرة من الممثلين المصابين. وأصبحـت السيـدات يسعين بـكل وسيلة من خـلال الأصدقـاء والأقارب ليشاركـن في تجربة سلامـون، بينما كان يتم التوسل لأخريـات مثل برادفيلد ليلحقن بها. تقول برادفيلد عن ذلك: (تعلمنا جميعاً أننا كنا نعيش في الوقت الضائـع، فمـا برحنا أن شعرنـا بأننا نحيا مرتين ونعيش ضعـف قوة حياتنا). وكانـت سيدة صينيـة في الخمسينيات من عمرها قد جلبـت حزمة مخبأة تلو الأخرى من الأعشـاب والمراهم التقليدية أقسمت أنها أبقتها على قيد الحياة. وقـد عزمت على ألا تتناول أحدث عقار للأورام وهو هرسبتين إلا إذا تمكنت من تناول العقاقير الأقدم لديها معه. وكانت سيدة هزيلة ضعيفة في الثلاثينيات مـن عمرها تنزوي في أحد أركان الغرفة، كان قد انتكس لديها سرطان الثدي مؤخـراً بعـد عملية زرع نخـاع العظم، وهي تحـدق فيما حولهـا بصمت، واكتفـت بعضهـن بعلاج مرضهـن بالتعجب من حالهـن. وفي حين انتابت الحـيرة بعضهن، أخذت الحسرة من البعض كل مأخذ، وراحت أمٌّ من بوسطن في منتصف الخمسينيات تثرثر بالنكات المقذعة حول السرطان الذي داهمها. وقـد أصابتهن الحركة الدؤوبة طوال اليوم من إعطاء المحاليل واختبارات الدم بالإرهاق. وفي وقت متأخر مساء ذلك اليوم، بعد انقضاء جميع الاختبارات، عادت السيدات أدراجهن، وعادت برادفيلـد إلى منزلها وصلّت، واحتست سيدة أخرى المارتيني حتى الثمالة.

أصبـح التكتل الورمي في عنق برادفيلـد -وهو الورم الوحيد في المجموعة الذي يمكـن لمسه، وقياسـه، ومشاهدته ماديّاً- هو الموجـه الأوحد للتجربة.

وفي صباح أول دفعة في الوريد بالجسم المضاد Her–2، بدأت جميع النساء في الشعور بالتكتل الورمي، واحدة تلو الأخرى، وذلك من خلال تمرير أيديهن على عظمة الترقوة في عنق برادفيلد. كان الإجراء كطقوس حميمية تتكرر كل أسبوع، وبعد أسبوعين من أول جرعة من الجسم المضاد، وعندما حاولت المجموعة تكرار ما قامت به مع برادفيلد، بلمس العقدة الليمفاوية مرة أخرى، كان التغيير لا يقبل الجدل، فقد لان الورم لدى برادفيلد وتقلص بشكل ملحوظ. وتتذكر ذلك برادفيلد قائلة: (لقد بدأنا نعتقد بأن هناك شيئاً ما يحدث هنا، وفجأة أحسسنا بقوةٍ بحسن حظنا). لم يكن جميعهن محظوظات مثل برادفيلد، فمع الشعور بالإعياء والغثيان في إحدى الليالي، عجزت السيدة الشابة المصابة بمرض السرطان النقيلي المنتكس عن إبقاء السوائل اللازمة لترطيب جسمها، وظلت تتقيأ طوال الليل. وبعد ذلك استغرقت في نوم عميق بعدما ضاقت من ويلات الاستمرار في الشرب وإعياء فهم العواقب، فماتت من جراء الإصابة بفشل كلوي في الأسبوع التالي.

لم تتوقف استجابة برادفيلد غير العادية، وعند تكرار عمليات المسح المقطعي على مدى شهرين من التجربة، تلاشي الورم في عنقها فعليّاً، وتقلصت الأورام النقيلية بالرئة هي الأخرى من حيث العدد والحجم، إلا أن الاستجابات لدى الكثير من السيدات الثلاث عشرة الأخريات كانت أكثر غموضاً. ففي منتصف التجربة في الشهر الثالث منها، عندما راجع سلامون البيانات مع شركة جينينتك ومراقبي التجربة الخارجيين، كان الأمر يحتاج بوضوح إلى اتخاذ قرارات صارمة، فقد ظلت الأورام بلا تغيير في الحجم لدى بعض السيدات ولم تتقلص، بل كانت ثابتةً بلا تغيير، فهل يعد ذلك استجابةً إيجابيةً؟ فقد

لاحظت بعض السيدات اللاتي تعانين من ورم نقيلي بالعظام تراجعاً في آلام العظام، بيد أنه تعذَّر الحكم على الألم بشكل موضوعي. وبعد جدال طويل ومرير، اقترح منسقو التجربة استبعاد سبع سيدات من الدراسة لأنه لم يتسنَّ تحديد مدى استجابتهن، وقد توقفت إحدى السيدات عن تناول العقار من تلقاء نفسها. ولم يواصل العمل سوى خمس سيدات من المجموعة الإحصائية الأصلية، بما في ذلك برادفيلد، فقد واصلن التجربة حتى نهايتها بعد ستة شهور. وبعد شعورهن بالمرارة وخيبة الأمل، عادت الأخريات إلى المتابعة لدى أطباء الأورام المحليين، وقد تبددت لديهن الآمال في التوصل إلى عقار معجزة مرة أخرى. أنهت باربرا برادفيلد ثمانية عشر أسبوعاً من العلاج في عام 1993 وهي على قيد الحياة اليوم. وتعيش هذه السيدة ذات الشعر الأشيب والعينين البلورتين ذات اللون الرمادي الأزرق في بلدة بويالوب Puyallup الصغيرة قرب سياتل، تتنزه في الغابات القريبة، وتقود مجموعات المناقشة في الكنيسة القريبة منها. وتسترجع الأيام التي قضتها في عيادة لوس آنجليس كأنما تتجلى أمامها الغرفة نصف المضاءة في الخلف، حيث كانت الممرضات تعد جرعات العقاقير لإعطائها، واللمسة الحميمة على نحو غريب من السيدات الأخريات وهن يتحسسن عقدة الورم في عنقها. وتتذكر سلامون بالطبع قائلة: (دينيس هو بطلي، لقد رفضت أول مكالمة هاتفني فيها، بينما لم ولن أرفض له أي شيء منذ ذلك الحين). كان صوتها المفعم بالحيوية والطاقة ينطلق عبر خط الهاتف كما لو كان تياراً كهربائيّاً، وقد لاحقتني بالأسئلة حول بحثي، فشكرتها على وقتها، غير أنها بدورها اعتذرت عما شغلتني به، وقالت وهي تضحك: (عُد إلى عملك، فهناك من الناس من ينتظرون اكتشافاتك).

العقاقير والأجسام والدليل

(لا يوجد لدى المحتضرين وقت أو طاقة، ولا يسعنا أن نقوم بهذا مع سيدة واحدة وعقار واحد وشركة واحدة في الوقت نفسه)

جراسيا بوفليبين

Gracia Buffleben

(يبدو الأمر كما لو أننا دخلنا عالماً جديداً يتحلى بالشجاعة لتجربة العلاجات المشتركة التي تتسم بأنها موجَّهة بدقة وأقل سمية وأكثر فعالية).

النشرة الإخبارية لمكافحة سرطان الثدي، 2004

Breast Cancer Action Newsletter

بحلول صيف عام 1993 كانت أخبار المرحلة المبكرة من تجربة سلامون قد انتشرت كالنار في الهشيم من خلال جمعية مرضى سرطان الثدي. وقد ذاعت أنباؤها من خلال القنوات الرسمية وغير الرسمية وفي غرف الانتظار ومراكز الحقن في الوريد ومكاتب أطباء الأورام، كان المرضى يتحدثون إلى بعضهم واصفين الاستجابات المتقطعة لكنها غير مسبوقة وحالات زوال المرض. وقد أسهمت النشرات الإخبارية التي تطبعها مجموعات دعم مرضى سرطان الثدي في نشر موجة من الضجيج والأمل حول عقار هرسبتين، وحتماً كانت هناك موجة عارمة من التوقعات على وشك الانفجار.

كانت القضية هنا تكمن في برنامج (الاستخدام الرحيم) compassionate use، إذ كان سرطان الثدي موجب الاستجابة لـHer–2 يمثل أحد أكثر

الصـور المصيرية والمتطـورة سريعاً للمرضـ. وكانت لـدى المرضى إرادة نحـو تجربة أي علاج يمكن أن يؤدي إلى فائدة إكلينيكية، وقد داهم نشطاء مجموعات سرطان الثدي أبواباً لحثهم على الإفراج عن العقار إلى السيدات المصابـات بسرطان موجب لـHer–2 ممن أخفقن في تحقيق تقدم بعلاجات أخـرى. وقد ناشد هؤلاء النشطاء الشركة بأنـه ليس بمقدور هؤلاء المرضى الانتظار حتـى يخضع العقار للاختبارات التـي لا تنقضي. وقد طلبوا من الشركـة تقـديم دواء يحتمل أن ينقـذ حياة أولئك في حينـه، كما ألمح أحد الكتاب إلى ذلك في 1995، بقوله: (إن النجاح الحقيقي لا يتحقق إلا عندما تدخل هذه العقاقير الجديدة في أجساد المرضى).

ومع ذلـك فإن (النجاح الحقيقي) بالنسبة لشركـة جينينتك كان يتجلى في الحتميـات المختلفـة تمامـاً. لم تقم هيئـة الأغذيـة والأدويـة الأمريكية باعتمـاد عقار هرسبتين؛ فقـد كان جزيئاً في مراحلـه الأولى، وقد رغبت شركـة جينينتك أن تنفذ التجـارب في المرحلة الأولى بعنايـة، لا أن يكون الأمر مجرد عقاقـير جديدة تدخل أجساد المرضى، وإنما عملت على مراقبة العقاقـير وهي تدخل أجساد المرضى مراقبة حذرة في تجارب تُجرى بعناية. وبالنسبة للمرحلة التالية من تجارب هرسبتين التي بدأت في 1993، أرادت جينينتـك أن تظل ضئيلـة ومركزة. وقد أبقت عـدد السيدات المسجَّلات في هـذه التجارب عنـد أدنى مستـوى (سبع وعشرون مريضـة في سلون كيترينـج Sloan–Kettering؛ وسـت عشرة في سـان فرانسيسكو، وتسع وثلاثون في جامعة كاليفورنيـا، لوس آنجليس). وهو عدد إحصائي ضئيل قصـدت الشركة من ورائه أن تتابع بعمق وبدقـة تطوره مع الوقت، حيث

قــال كيرد لأحــد الصحفيين: (إننا لا نقدم برامــج استخدام رحيمة). وقد وافق على ذلك معظم الأطباء الذين شاركوا في تجارب المرحلة الأولى. قال ديبو تريفاثي Debu Tripathy أحد مسؤولي التجربة في جامعة كاليفورنيا، ســان فرانسيسكــو: (إذا بدأت في اتبــاع سياسة الاستثنــاءات وانحرفت عــن البروتوكول الذي تتبعه، حينئذ يتوفــر لديك الكثير من المرضى ممن لا تساعدك نتائجهم في فهم ما إذا كان العقار يعمل أم لا، فكل ما تقوم به إنما تؤخر إظهار تلك النتائج إلى الجمهور).

وكان المجتمــع خارج معامل جينينتك التي تعمل في صمت يضطرم من الجدل، ولم تكن سان فرانسيسكو بطبيعة الحال بعيدةً عن هذه القضية المتعلقة بالاستخدام الرحيم مقابل الأبحاث المركزة. وفي أواخر الثمانينيات، كان الإيــدز قد بدأ يثور وينتشــر في المدينة، وامتلأ عنبر 5B بمعهد بول فولبيردنج Paul Volberding بعشــرات مــن المرضــى. وتحالَــفَ المثليــون جنسياً في مجموعــات مثــل ACT UP للمطالبــة بالوصول إلى العقاقــير بشكل أسرع جزئيّــاً من خلال برامج الاستخــدام الرحيم. وقــد رأى ناشطو جمعيات سرطان الثدي انعكاساً محبطاً لكفاحهم في هذه المعارك المبكرة. كما عبرت عــن ذلك إحدى النشرات الإخبارية بقولها: (لمــاذا تعاني السيدات اللاتي يترقبن الموت من سرطان الثدي من تلك الصعوبة في الحصول على العقاقير التجريبية التي يمكن أن تطيل حياتهن؟ على مدى أعوام كان ناشطو مرضى الإيــدز يتفاوضون مع شركات العقاقير وهيئــة الأغذية والأدوية الأمريكية للحصــول على عقار جديد لمرض HIV، في حــين كانت الطرق العلاجية ما تــزال خاضعةً لتجارب إكيلينيكية. لا ريب أنه من حق السيدات اللاتي

يعانين مـن سرطان ثدي نقيلـي أَخْفَقَتْ في شفائه العلاجـاتُ القياسيةُ أن يتعرفـن على برامـج الاستخدام الرحيـم للعقاقير التجريبيـة وأن يحصلن عليها). وتناول الأمرَ كاتبٌ آخر قائلاً: (ليس الشك العلمي مبرراً للوقوف مكتوفي اليدين.. لا يسعنا الانتظار حتى نعثر على دليل دامغ).

•••

وكانـت مارتـي نيلسـون Marti Nelson من أولئك اللاتـي لم يستطعن انتظـار الدليل الدامغ، فهي امـرأة مرحة واختصاصيـة أمراض وراثية من كاليفورنيا ذات شعر أسـود داكن، اكتشفت كتلة ورم خبيث في ثديها في 1987، بينمـا لم يتجاوز عمرها ثلاثةً وثلاثين عامـاً. وقد أجرت استئصالاً للثـدي وخضعت لعدة دورات من العـلاج الكيميائي، وبعد ذلك عادت لممارسـة الطب في عيـادة إكلينيكية بسـان فرانسيسكـو، واختفى الورم لديهـا، وشفيت من الندبات، واعتقدت نيلسون أنها ربما تكون قد شفيت تماماً.

في 1993، بعـد مـرور ستـة أعوام علـى الجراحة الأوليـة لها، لاحظت نيلسون أن الندبة الموجودة في ثديها قد بدأت تتصلب، فتجاهلتها، غير أن خـط النسيج المتصلب على ثدييها من الخارج أصبح سرطان ثدي منتكساً، حيث تملص من إيجاد سبيل له بطول خطوط الندبة وقد التحمت مكوناته لتشكل تكتلات صغيرة متشابكة في صدرها. نيلسون –التي اضطرت إلى متابعـة المراجع الإكلينيكية حول سرطـان الثدي– نما إلى سمعها أنباء الجين Her–2. وبعـد تفكـر في أن الورم لديها ربما يكون موجـب الاستجابة لـ Her–2، حاولت أن تختبر عينة من ورمها للتأكد من استجابته لهذا الجين.

غـير أن نيلسون سرعان مـا وجدت نفسها تعايش كابوسـاً دراميّاً، وقد أصرت هيئة المحافظة على الصحة التي تتبعها على أنه نظراً لأن هرسبتين ما يـزال في تجارب بحثية، فإن اختبار الورم للتأكد من استجابته لجين Her–2 لا يجـدي نفعاً. وقد أصرت جينينتك على أنه بدون التأكد من حالة Her–2، لا يتسنـى الحصول على هرسبتين. وفي صيـف 1993، ومع تقدم حالة السرطـان لدى نيلسون يوميّاً إذ تنبث منـه الأورام النقيلية في الرئتين والمخ العظام، اتخـذ كفاحها منحًى عاجلاً وسياسيّـاً. اتصلت نيلسون بمشروع مكافحـة سرطـان الثـدي BCA Breast Cancer Action project، وهـي منظمـة محلية بسـان فرانسيسكو متصلة بـACT UP، لمساعدتها في توفير من يختبر ورمها، ولتحصل على هرسبتين للاستخدام الرحيم. وقد طلبت جمعية سرطان الثدي BCA –التي تعمل من خلال شبكات نشطائها– من العديد من المختبرات في سان فرانسيسكو وحولها أن تختبر ورم نيلسون، وفي أكتوبـر 1994 تم اختبـار الورم في النهاية للتأكد من إظهار جين Her–2 في جامعـة كاليفورنيـا، سـان فرانسيسكو. وقد كانـت بشكل مدهش حقّـاً موجبة الاستجابة لجـين Her–2، فصارت مرشحـةً مثاليةً للحصول علـى العقار، إلا أن تلك الأخبـار وصلت بعد فـوات الأوان، فبعد تسعة أيـام –وهي ما تزال في انتظار موافقـة جينينتك للحصول على هرسبتين– انهارت مارتي نيلسون في غيبوبة وتوفيت، ولم تبلغ من العمر سوى واحد وأربعين عاماً.

•••

كانـت وفاة نيلسون حدثـاً فاصلاً بالنسبة لناشطـي جمعية BCA، فقد

اقتحمت مجموعة مـن السيدات الغاضبـات واليائسات من جمعية BCA مبنـى جينينتك في 5 ديسمبر 1994، لإقامـة (موكب جنائزي) من خمس عشـرة سيارة لأجل نيلسون، حاملات لافتات تظهر نيلسون وعلى رأسها عمامة تخفـي الصلع الناتج عـن العلاج الكيميائي قبـل موتها. وصاحت السيدات وأطلقن أبـواق سيارتهن وقدن السيارات عـبر المروج المشذبة، وأوقفـت جراسيـا بوفلييـن -الممرضـة التـي تعـاني من سرطـان الثدي وإحـدى أبرز القيادات المتحدثة عن جمعيـة BCA- سيارتها خارج أحد المبـاني الرئيسة وقيدت نفسها في عجلة القيـادة، فصاح بها أحد الباحثين الغاضبين خارجاً من أحد مباني المختبرات قائلاً: (أنا عالم أعمل هنا للعثور علـى علاج لمرض الإيدز. ففيم أنتِ هنـا؟ إنك تتسببين في إحداث الكثير مـن الضوضاء). وكان هذا بياناً يوضـح مدى الصدع الهائل والمتنامي بين العلماء والمرضى.

لقـد أفاقـت جينينتك من (جنـازة) مارتـي نيلسون علـى واقع جديد، فقد هـدد الغضب العارم الذي بلغ أوْجه بالتصاعـد ليتحول إلى كارثة في العلاقـات العامـة. ولم يكن لـدى جينينتك سوى خيـار صعب، فهي غير قادرة على إسكات النشطاء، بل إنها مضطرة إلى الانضمام إليهم، حتى إن كـيرد Curd أقر بذلك قائلاً بأن جمعية BCA كانت (جماعة صعبة المراس وأن نشاطهم لم يكن مضللاً).

في عام 1995، سافرَ وفدٌ صغير من علماء جينينتك ومسؤوليها التنفيذيين إلى واشنطـن للقـاء فرانسيس فيسكـو Frances Visco، رئيسـة التحالف القومي لمكافحة سرطان الثدي (NBCC)، وهو تحالف قومي قوي لناشطي

مكافحة السرطان، على أمل أن يستعين الوفد بتحالف NBCC كوسيط محايد بين الشركة وناشطي مكافحة سرطان الثدي المحليين في سان فرانسيسكو. وكانـت فيسكو المدعية السابقة سيدة براجماتية لديها كاريزما ودهاء، وقد قضت قرابة عقد من الزمان منغمسة في السياسات المضطربة المتعلقة بسرطان الثدي. وقد قدمت فيسكو اقتراحاً لشركة جينينتك، غير أن شروطها لم تكن مرنـة، فلم يكن أمام جينينتك بدٌّ من تقـديم برنامج فرص موسعة للحصول علـى هرسبتـين، فقد كان مـن شأن هـذا البرنامـج أن يتيـح لاختصاصي الأورام عـلاج مرضـاه من غير المسجلـين في التجـارب الإكلينيكية، وفي المقابـل يتولى التحالف القومي لمكافحة سرطـان الثدي القيام بدور الوسيط لجينينتك ومجتمع مرضى السرطان الذين يناصبونها العداء والنفور. عرضت فيسكـو الانضمام إلى لجنة التخطيط لتجارب المرحلة الثالثة على هرسبتين، والمساعـدة في تعريض المرضـى للتجربة باستخدام شبكـة تحالف NBCC الواسعة. وبالنسبة لجينينتـك كان ذلك درساً طال انتظاره، فبدلاً من إجراء التجـارب على سرطان الثدي، تعلمت الشركـة إجراء التجارب مع مرضى سرطـان الثدي. وأخيراً صار بمقدور جينينتـك أن تستعين بمصادر خارجية لبرنامج إمكانية الوصول الرحيم للعقاقير بنظام سحب تجريه وكالة مستقلة. وتقدمت السيدات إلى السحب و(فزن) بالحق في العلاج، الأمر الذي جعل الشركة في حِل من اتخاذ أي قرار صعب أخلاقيّاً.

كان ذلـك يمثل مثلثاً صعب المراس من القوى يضم الباحثين الأكاديميين، وصناعـة الأدوية، والمدافعين عـن حقوق المرضى، يوحِّـد هدفهم مرض مميـت. اشتملت المرحلة التالية من تجارب جينينتك على دراسات عشوائية

علـى نطـاق واسع علـى الآلاف من السيـدات اللاتي يعانـين من سرطان نقيلـي موجـب الاستجابة لجين Her–2، لمقارنة العـلاج باستخدام العقار هرسبتين مقابـل العلاج باستخدام عقار وهمـي placebo (أي عقار خالٍ من المادة الفعالـة). أرسلت فيسكو نشرات إخباريةً من تحالف NBCC إلى المرضى الذين يستخدمون قوائم البريد الإلكتروني الضخمة للتحالف. وقد انضمت كاي ديكرسـون Kay Dickersin –عضوة بالتحالف وخبيرة في علـم الأوبئة– إلى لجنة سلامة البيانـات ومراقبة التجربة، الأمر الذي يؤكد الشراكـة الجديدة بين جينينتـك وتحالف NBCC، وبين الطـب الأكاديمي والنشطـاء. وتجمع فريق من كبار أطباء أورام الثدي لإجراء التجربة: لاري نورتون Larry Norton من سلون كيترينج، وكارين أنتمان Karen Antman من كولومبيا Columbia، ودانيال هايز Daniel Hayes من جامعة هارفارد Harvard، وبالطبع سلامون من جامعة كاليفورنيا، لوس آنجليس.

وفي عـام 1995 أطلقـت جينينتـك –مفوضةً من قبل تلـك القوى التي قاومتهـا لفترة طويلـة– ثلاث تجـارب مستقلة في المرحلـة الثالثة لاختبار هيرسبتـين، وكانـت التجربة رقـم 684 هي التجربة بالغـة الأهمية من بين التجارب الثلاث. وتتمثل في الاختيار العشوائي لسيدات مصابات حديثاً بسرطان الثدي النقيلي، وإخضاعهن لعلاج كيميائي قياسي فقط في مقابل العلاج الكيميائي مع إضافـة هيرسبتين. وبدأت التجربة رقم 648 في 150 عيادةً لعلاج سرطان الثدي في جميع أنحاء العالم، وشاركت في التجربة 469 سيدة، وبلغت تكلفتها التي تحملتها جينينتك 15 مليون دولار أمريكي.

وفي مايو 1998 توافد ثمانية عشر ألف متخصص في أمراض السرطان إلى

لوس آنجليس لحضور الاجتماع الرابع والثلاثين للجمعية الأمريكية للأورام الإكلينيكة، حيث كشفت جينينتك النقاب عن البيانات التي توصلت إليها من التجارب التي أُجريت على هيرسبتين، بما في ذلك التجربة رقم 648.

وفي يوم الأحد الموافق 17 مايو –أي اليوم الثالث للاجتماع– تكدَّس آلاف الحاضرين المترقبين في مدرج مركزي مغلق بمركز المؤتمرات لحضور جلسة استثنائية مخصصة للحديث عن Her–2/neu في سرطان الثدي. وكان من المقرر أن يكون سلامون هو آخر المتحدثين حيث ارتقى سلامون المنصة وهو يشعر بالإثارة.

تكون العروض الإكلينيكة في المعتاد داخل الجمعية الأمريكية للأورام الإكلينيكية ASCO مصقولة، وتستخدم شرائح برنامج باور بوينت PowerPoint باللونين الأزرق والأبيض، حيث تصف رسالة في الأسفل باستخدام منحنيات البقاء على قيد الحياة والتحليلات الإحصائية. ومستمتعاً بهذه اللحظة الفارقة؛ بدأ سلامون حديثه ليس بأرقام وإحصاءات، بل بالكلام عن تسع وأربعين عصابة ملطخة موضوعة على هلام كان أحد طلابه بالجامعة يشرف عليها في عام 1987، وتمهل أطباء الأورام في التدوين، وركز الصحفيون نظرهم لمشاهدة العصابات الموضوعة على الهلام.

ذكَّر سلامون جمهور المستمعين بأن معظمهم يمكنه التعرف على الجين الذي ليس له أصل، أي لا تاريخ، ولا وظيفة، ولا آلية؛ فلا يعدو أن يكون الأمر أكثر من مجرد إشارة معزولة، ومكبرة في جزء بسيط من حالات سرطان الثدي. وقد راهن سلامون على أهم سنوات حياته العلمية

بتلـك العصابات. وانضم آخرون إلى تلك المقامرة وهم: أولريخ، وشيبرد، وكارتـر، وبوتستـين، وليفنسـون، وفيسكـو، والنشطـاء، والمسؤولـون التنفيذيـون، والأطبـاء، وشركة جينينتـك. وجسدت نتائـج التجربة التي أعلنـت بعد ظهر ذلك اليوم نتيجة تلك المقامرة، لكن سلامون لم يقفز –أو بالأحـرى لم يتمكن من القفز– إلى النتيجة النهائية لتلك الرحلة دون تذكير الجميع في الغرفة بالتاريخ الحافل والمرير للعقار.

صمت سلامون في وقفة مسرحية قبل متابعة الكشف عن نتائج التجربة، وفي هـذه الدراسة المحورية رقم 648 تلقـت 469 سيدة العلاج الكيميائي القياسـي السـام للخلايـا (إمـا أدرياميسـين Adriamycin وسيتوكسـان Cytoxan معـاً في توليفـة، أو تاكسـول Taxol) وتم تقسيمهـن عشوائيّـاً ليتناولـن إما هيرسبتـين أو علاجاً وهميّـاً. وفي كل مؤشـر استجابة ممكن تصـوره، أظهـرت السيـدات الخاضعـات للعـلاج باستخـدام هيرسبتين إضافي مزايـا واضحة وقابلة للقياس؛ حيـث ارتفعت معدلات الاستجابة للعـلاج الكيميائـي القياسي لتبلغ 150 %، وتقلصـت الأورام إلى النصف في السيـدات الخاضعـات للعلاج باستخدام هيرسبتـين مقارنة بثلث عدد السيـدات في المجموعـة المقارنة. وتأخَّـر تطور سرطان الثـدي من أربعة أشهـر إلى سبعـة أشهـر ونصـف الشهـر، وفي المرضـى المصابين بـأورام تتحـدى بشدة نظام العلاج القياسي باستخـدام أدرياميسين وسيتوكسان. كانت الفائـدة ملحوظة جدّاً؛ فقد رفعت توليفـة هيرسبتين وتاكسول من معدلات الاستجابة إلى 50 % تقريباً، وهو معدل غير مسبوق في التجارب الإكلينيكـة الأخيرة، وتلاه معدل البقاء علـى قيد الحياة، فقد طالت أعمار

السيـدات الخاضعـات للعلاج باستخـدام هيرسبتين لمدة أربعـة أو خمسة أشهر عن غيرهن في المجموعة المقارنة.

وبالنسبـة للقيمة الفعلية، تبدو بعض هذه المكاسب ضئيلةً بمعناها المجرد؛ حيـث تطول الحياة لأربعة أشهر فقط، غير أن السيدات المسجلات في هذه التجارب الأولية كُنَّ مريضات بسرطـان الثدي النقيلي في مرحلة متأخرة، وقد خضعـن لعلاج كيميائي مكثف من قبل – فهـن سيدات يحملن أسوأ صور سرطان الثـدي وأكثرها شراسة. (ويعد هذا النمـط معتاداً؛ ففي طب السرطان تبـدأ التجارب في الغالـب بأكثر الحالات المتقدمـة والمستعصية، حيث تفوق المزايا الضئيلة للعقار المخاطر المحتملة). ويكمن المقياس الفعلي لفعالية هيرسبتـين في علاج مريضات مصابات بسرطـان الثدي في مرحلة مبكرة، ولم يحصلن من قبلُ على أي علاج.

وفي 2003 انطلقت دراستان هائلتان متعددتا الجنسيات لاختبار هيرسبتين في سرطـان الثـدي في مرحلة مبكرة في مرضى غـير مطلعين على العلاج. وفي إحـدى هـذه الدراسات، رفع العـلاج بهيرسبتين من معـدلات البقاء على قيد الحياة للمصابات بسرطـان الثدي لأربع سنوات بنسبة تبلغ 18 % لتفوق مجموعـة العلاج الوهمي. وأظهرت الدراسة الثانية –على الرغم من توقفهـا في مرحلة مبكرة– مقـداراً مشابهاً من الفائـدة. وعندما تم الجمع بين التجربتـين إحصائيّاً، ارتفع إجمالي البقاء علـى قيد الحياة في السيدات الخاضعـات للعلاج بهيرسبتين بنسبة 33 %، وهو معدل لم يسبق له مثيل في تاريخ العلاج الكيميائي للسرطان موجب Her–2. كتب أحد أطباء الأورام يقول: (كانت النتائج مذهلةً.. فهي لم تكن نتاجاً للتطور، بل للثورة، حيث

يقودنا التطور الطبيعي للعلاجات التي تستهدف الجزيئات إلى التطوير المتواصل في علاج سرطان الثدي، وسيلي ذلك أهداف وعوامل أخرى).

وفي مساء يوم 17 مايو عام 1998، وبعد إعلان سلامون عن نتائج الدراسة رقم 648 على جمهور مشدوه باجتماع ASCO، نظمت جينينتيك Genentech احتفالاً ضخماً في مطعم Hollywood Terrace، وهو مطعم في الهواء الطلق في أحضان تلال لوس آنجليس. وجرى تقديم الشراب بشكل مفتوح، وكان الحوار خفيفاً ومرحاً، وقبل ذلك بأيام قلائل راجعت هيئة الأغذية والأدوية الأمريكية البيانات الخاصة بتجارب هيرسبتين الثلاث، بما في ذلك دراسة سلامون، وكانت على وشك اتخاذ (المسار السريع) للموافقة على هيرسبتين. لقد كان هذا الانتصار نصراً مؤزراً بعد وفاة مارتي نيلسون، فقد أصبح العقار الذي كان من الممكن أن ينقذ حياتها متاحاً لجميع مرضى سرطان الثدي، وغير مخصص بعد الآن للتجارب الإكلينيكية أو الاستخدام الرحيم فقط. كتب الصحفي روبرت بازيل Robert Bazell يقول: (دعت الشركة الباحثين، فضلاً عن معظم فريق جينينتيك، وحضر الناشطون أيضاً وهم: مارلين ماكجريجور Marilyn McGregor وبوب إروين Bob Erwin (زوج مارتي نيلسون) من سان فرانسيسكو، وفرانسيس فيسكو من التحالف القومي لمكافحة سرطان الثدي).

كانت الأمسية رائعةً، ومذهلةً. (فقد جسد الوهج البرتقالي للشمس الغاربة الساقط على وادي سان فرناندو نغمة هذه الاحتفالات، حيث يحتفل جميع الحاضرين بنجاح مذهل، فالسيدات سينعمن بالحياة في حين سيجني الباقون ثروةً طائلةً).

إنهاء سباق الميل الواحد في أربع دقائق

(ما يزال المُركَّب العلاجي غير السام مجهول الهوية، بيد أنه يداعب الخيال)

جيمس ف. هولند

James F. Holland

(طُرح سؤال مفادُه: لماذا يتعثر الإمداد بعقاقير معجزة جديدة إلى هذا الحد، في حين ينتقل علم الأحياء من نجاح إلى آخر؟

ما يزال هناك تباينٌ واضحٌ بين البيولوجيا الجزيئية وعلاج سرطان الرئة على سبيل المثال)

- لويس توماس - (حيوات الخلية)، 1978

Lewis Thomas، The Lives of a Cell,

في صيف عام 1990، ومع بداية أولى تجارب عقار هيرسيبتين Herceptin، بدأ عقار آخر يستهدف الجين الورمي في شق طريقه الطويل تجاه الطب الإكلينيكي. وعلى نحو يفوق أي دواء آخر في تاريخ السرطان، وحتى أكثر من عقار الهيرسيبتين، سيكون تطور هذا العقار الجديد –في رحلته من السرطان إلى الجين الورمي إلى علاج موجَّه، ومن ثم إلى التجارب البشرية الناجحة– كإشارة إلى بداية عصر جديد في طب السرطان. ومع ذلك، ولكي نصل إلى هذا العصر الجديد، سيحتاج أطباء بيولوجيا السرطان مرةً ثانيةً إلى العودة إلى مراجعة الملاحظات القديمة، والرجوع إلى المرض الغريب الذي أطلق عليه جون بينيت John Bennett (تقيُّح الدم) suppuration of blood، والذي أعاد فيرتشو Virchow تصنيفَه

باسـم الـدم الأبيض weisses Blut في 1847، ثم أعـاد الباحثون تصنيفه لاحقاً باسم اللوكيميا النقوية المزمنة CML.

عاش مرض الدم الأبيض weisses Blut لفيرتشو على الهامش في طب الأورام لما يزيد عن قرن من الزمان. وفي عام 1973، تم التركيز على مرض اللوكيميا النقوية المزمنة CML وتسليط الضوء عليه. وبفحص خلايا CML، تعرفت جانيت راولي Janet Rowley على خلل فريد في الكروموسومات يوجد في جميع خلايـا سرطان اللوكيميا. كان هـذا الانحراف، المسمى كروموسـوم فلادلفيـا chromosome Philadelphia، نتاجـاً لعملية إزفاء translocation تم فيهـا الدمج ما بين (رأس) الكروموسوم الثاني والعشرين و(ذيل) الكروموسوم التاسع لتكوين جين جديد. أشار عمل راولي إلى أن خلايا CML تتسم باضطراب وراثي مميز وفريد، وربما يكون هو أول جين ورمي بشري.

•••

أدَّت ملاحظـة راولي إلى بـذل جهد طويل لقنص هـذا الجين الخيمري الغريب الناتج عن دمج (9:22)، اتضحت هوية الجين شيئاً فشيئاً على مدار عقد من الزمان. وفي 1982 قام فريق من الباحثين الهولنديين في أمستردام Amsterdam بعـزل الجين علـى الكروموسوم تسعة، وأطلقـوا عليه اسم abl[1]. وتمكـن الفريق ذاتـه –بالتعاون مع نظـيره الأمريكي في ميريلاند

(1) تم اكتشـاف الجـين ABL أيضـاً في فيروس، وتم مؤخراً اكتشاف وجوده في الخلايا البشرية كـي يعيد إلى الأذهان مرةً ثانية وبإيجـاز قصـة الجينين ras وsrc. ومـرة ثانية استولى الفيروس القهقـري على جين السرطان البشـري، وتحول إلى فيروس مسبب للسرطان.

Maryland، في عـام –1984 مـن عـزل شريـك جيني يسمـى abh على الكروموسـوم الثاني والعشرين –وهو الجين الـذي يُسمى Bcr. تم إطلاق اسـم Bcr–abl على الجين الورمي الناتج عـن دمج هذين الجينين في خلايا CML. وفي 1987 توصـل معمـل دافيد بالتيمـور David Baltimore في بوسطـن إلى (الهندسة الوراثية) الخاصة بفأر يحتوي الجين الورمي النشط Bcr–abl في خلايـا الـدم. لقد تطور لدى هـذا الفأر سرطـان اللوكيميا الأساسـي الخانـق للطحال والذي شاهـده بينيت في طبقـة slate–layer الأسكتلندية، وشاهده فيرتشو في الطاهي الألماني منذ أكثر من قرن مضى، ليثبت أن Bcr–abl يدفع بالتكاثر المرضي لخلايا CML.

وكمـا هو الحال مـع دراسة أي جين ورمي، تحـول مجال طب السرطان حاليّـاً من التركيز على الصيغة البنائيـة إلى الوظيفة: كيف يؤدي Bcr–abl إلى الإصابـة بسرطـان اللوكيميا؟ عنـد قيام معمل بالتيمـور ومعمل أوين ويـت Owen Witte ببحث وظيفة الجين الورمي الشاذ، اكتشفا أنه –مثله في ذلك مثل جين src– عبارة عن إنزيم كيناز آخر، أي بروتين يقوم بوَسْم البروتينـات الأخرى باستخـدام مجموعة فوسفات، وبالتـالي يطلق العنان لسلسلة مـن الإشارات داخل الخلية. يوجد الجينـان Bcr وabl في الخلايا الطبيعيـة على نحوٍ منفصـل، وكلاهما يخضع لتنظيم محكـم أثناء انقسام الخليـة. ففي خلايا CML يخلـق إزفاء الخلايا ورماً خيمريّـاً جديداً يطلق عليـه Bcr–abl، وهو عبارة عن إنزيم كينـاز مفرط النشاط والغزارة يعمل على تنشيط مسار يجبر الخلايا على الانقسام بلا توقف.

•••

في منتصـف حقبـة الثمانينيات من القـرن العشرين، ومـع توافر معرفة محدودة بعلم الوراثة الجزيئي الناشئ للوكيميا النقوية المزمنة CML؛ حاول فريـق من علماء الكيميـاء في Ciba–Geigy –وهي شركة أدوية مقرها في مدينـة بازل بسويسرا– تطوير عقاقير يمكنها أن تثبط نشاط إنزيمات كيناز. فالجينـوم البشري يشتمل على حوالي خمسمئة إنزيم كيناز (ينتمي تسعون تقريبـاً منها إلى التصنيف الفرعي الذي يحتوي الجينات src وBcr–abl)، ويعمـل كل إنـزيم كيناز على ربط علامـات وَسْـم بالفوسفات بمجموعة فريـدة مـن البروتينـات في الخليـة. وبالتـالي تقـوم إنزيمات كينـاز بدور التبديـلات الرئيسة الجزيئية في الخلايا؛ وذلـك كي تقوم بـ(تشغيل) بعض المسـارات و(إيقاف تشغيل) الأخرى، وهكذا تمد الخلية بمجموعة منسقة من الإشـارات الداخلية كي تنمو، أو تتقلص، أو تتحرك، أو تتوقف، أو تمـوت. وإدراكاً منه لهذا الدور المحوري لإنزيمات كيناز في الفسيولوجيا الخلويـة؛ تطلّـع فريـق شركـة Ciba–Geigy إلى اكتشـاف عقاقير يمكنها تنشيـط إنزيمات كيناز أو تثبيطهـا على نحو انتقائي في الخلية، وعندئذ يتم التحكـم في التبديلات الرئيسة بالخلية. كان هذا الفريق تحت قيادة طبيب الكيميـاء الحيويـة السويسري طويـل القامة المتحفظ والحـاد أليكس ماتر Alex Matter. وكان هنـاك طبيب للكيميـاء الحيوية يعيش في مدينة ليدز Leeds في إنجلـترا هو نيك ليدون Nick Lydon، وقد لحق بماتر عام 1986 في محاولة منهما لتتبع مثبطات إنزيم كيناز على نحو انتقائي.

غالبـاً ما يفكر علماء الكيمياء الصيدلانية في الجزيئات من حيث الأوجه والأسطح، فعالمهـم تحكمه الطوبولوجيا؛ فهم يتخيلـون أنهم يستطيعون

لمس الجزيئات مستعينين في ذلك بفرط حساسية اللمس لدى الكفيف. فإذا كان سطح البروتين رقيقاً بلا معالم، لا يمكن تمييزه، وعندئذٍ يكون البروتين (غيرَ قابل للعلاج بعقار). فالأسطح الطوبولوجية المسطحة والمراوغة تمثل أهدافاً سيئة للعقاقير. وإن كان سطح البروتين تميزه الشقوق والجيوب العميقة، عندئذ يمثل هذا البروتين هدفاً جذاباً للجزيئات الأخرى كي ترتبط به، وبهذه الطريقة يكون هدفاً (قابلاً للعلاج بعقار).

تمتلك إنزيمات كيناز -بالمصادفة- جيباً واحداً عميقاً على الأقل من الجيوب المذكورة. وفي عام 1976 اكتشف فريق بحثي يابانيٌّ في أثناء بحثه عن السموم في البكتريا البحرية بالمصادفة وجود جزيء يسمى ستوروسبورين staurosporine، وهو عبارة عن جزيء كبير على هيئة صليب مالطا مائل يرتبط بجيب يوجد في معظم إنزيمات كيناز. يثبط الجزيء ستوروسبورين عشرات من إنزيمات كيناز، فهو سُمٌّ رائع، بيد أنه عقار مُريع؛ فمن الناحية العملية هو لا يمتلك القدرةَ على التمييز بين إنزيمات كيناز النشطة أو غير النشطة، الجيدة أو السيئة، في معظم الخلايا.

استمد ماتر إلهامَه من وجود هذا الستوروسبورين، فإذا كان بإمكان البكتريا البحرية إنتاج عقار يمكنه إعاقة إنزيمات كيناز على نحو غير محدد، فبالتأكيد يستطيع فريق من الكيميائيين تصنيع عقار لإعاقة بعض إنزيمات كيناز المحددة في الخلايا. في عام 1986 اكتشف الطبيبان ماتر وليدون دليلاً فائق الأهمية، فبعد اختبار ملايين الجزيئات المحتملة، توصلا إلى مادة كيميائية هيكلية يمكنها أيضاً -مثل الجزيء ستوروسبورين- الاستقرار في شق بروتين إنزيم كيناز وتثبيط وظيفته. وعلى النقيض من ستوروسبورين،

كانــت هذه الصيغة الهيكلية عبارة عــن مادة كيميائية أكثر بساطة. وتمكن ماتــر وليدون من تصنيع عشرات الصور المتغــيرة من هذه المادة الكيميائية لتحديــد إذا كان لبعضهــا القدرة علــى الارتباط بصــورة أفضل بإنزيمات كيناز محددة. لقد كان الأمــر بمنزلة محاكاة واعية بالنسبة لبول إيرليخ Paul Ehrlich الذي تمكــن تدريجيّاً في حقبة التسعينيات من القرن التاسع عشر من انتزاع الخصوصية من أصباغ الأنيلين، وبالتالي تمكّن من إنتاج عالم من الأدويــة الجديــدة. وإذا كان التاريخ يعيد نفسه فــإن الكيمياء –كما أدرك ماتر وليدون– تكرر نفسها على نحو أكثر إلحاحاً.

كانــت اللعبة مضنية ومملــة (كيمياء عن طريق التجربــة والخطأ). تمكن يورغ زيمرمــان Jurg immermann –وهو عالم الكيميــاء الموهوب بفريق ماتــر– مــن إنتــاج آلاف الصــور المتغــيرة variants من الجــزيء الرئيس وتسليمهــا إلى عالِمــة بيولوجيــا الخلايــا إليزابيــث بتشدانجــر Elisabeth Buchdunger. اختــبرت بتشدانجــر هذه الجزيئات الجديــدة على الخلايا، واستأصلــت الجزيئات غير القابلــة للذوبان أو السامة، ثــم أعادتها سريعاً إلى زيمرمــان لإعادة إنتاجها، وإعادة ضبط سباق المراحل نحو التوصل إلى مــواد كيميائية أكــثر تحديداً وغير سامة. يقول زيمرمــان عن هذه التجربة: (لقــد كان الأمر أشبه بما يفعله صانع الأقفال عندما يريد مواءمة مفتاح ما، فأنت تغير شكل المفتاح وتختبره. هل هو مناسب؟ فإذا كان غير مناسب، تعمد إلى تغييره مرة ثانية).

وبحلول أوائــل التسعينيات، خلفت محاولات المواءمــة وإعادة المواءمة عشــرات الجزيئات الجديــدة ذات الصلة البنائية بمثبــط إنزيم كيناز الأصلي

لماتــر. وعندمــا اختبر ليدون هــذه المجموعة مــن المثبطــات على مختلف إنزيمات كينــاز التي تم العثور عليها بالخلايــا، اكتشف تمتع هذه الجزيئات بالخصوصيــة؛ أي يمكن لجزيء واحد تثبيط الجين src والإبقاء على جميع إنزيمــات كيناز الأخرى، في حين قد يعوق جزيء آخر هو abl ويُبقي على الجـين src. وقد حان الوقــت الآن لدى ماتر وليــدون للبحث عن مرض يمكــن إخضاعــه لتطبيق هذه المجموعــة من المواد الكيميائيــة (صورة من صــور السرطــان تُستحَــث بواسطة إنزيم كينــاز ثائر يمكــن التخلص منها باستخدام مثبط كيناز خاص).

في أواخــر حقبــة الثمانينيات مــن القرن العشرين سافــر نيك ليدون إلى معهــد دانا فاربر للسرطــان Dana–Farber Cancer Institute في بوسطن لبحث إمكانية أن يعمل أحد مُثبطات إنزيم كيناز المخلقة في بازل على الحد مــن نمو إحدى صور السرطان. والتقى ليــدون هناك ببرايان دراكر Brian Druker، وهــو شابٌّ مــن أعضاء هيئة التدريس بالمعهــد، أنهى لتوِّه زمالة طــب الأورام، وعلى وشك تدشين معمل مستقــل خاص به في بوسطن. كان دراكــر من المهتمين بشكل خاص باللوكيميــا النقوية المزمنة كصورة من صور السرطان المستحثة بواسطة إنزيم كيناز Bcr–abl.

سمــع دراكر عــن مجموعة المثبطــات الخاصة بإنزيم كينــاز لدى ليدون، وكان سريعــاً في التوصل إلى قفزة منطقيــة. ويتذكر قائلاً: (كطالب بكلية الطب، انجذبت إلى طب الأورام بعد قراءتي للبحث الأصلي لفاربر حول أمينوبتيريــن aminopterin، الأمــر الــذي كان له بالغ الأثــر عليَّ. حاول جيل فاربر استهداف الخلايا السرطانيــة تجريبيّاً، فباءت جميع المحاولات

بالفشل؛ نظراً للافتقار إلى آلية لفهم السرطان، فقد توصل فاربر إلى الفكرة الصحيحة، لكنها كانت في التوقيت الخطأ).

أمـا دراكر فقد توصل إلى الفكـرة الصحيحة في الوقت المناسب. ومرةً ثانيةً، وكما حدث مع سلامـون وأولريخ، التقى نصفا اللغز معاً، فبحوزة دراكـر الآن مجموعـة كبيرة مـن مرضـى اللوكيميا النقويـة المزمنة CML المصابين بـورم مستحث بإنزيم كيناز خاص مفرط النشاط. وتمكن ليدون وماتـر من إنتاج مجموعـة كاملة من مثبطـات إنزيم كيناز مخزّنـة حاليّاً في حجرة التجميـد الخاصة بشركة Ciba–Geigy. ظـن دراكر أنه في مكان مـا من مجموعة Ciba يقبع عقاره المأمول المتجسد في مثبط كيميائي لإنزيم كينـاز له ألفة ارتباط خاصة بالجين Bcr–abl، فاقترح إجراء تعاون طموح بـين شركة Ciba–Geigy ومعهـد دانا فاربر للسرطـان، لاختبار مثبطات إنـزيم كيناز على المرضى. بيد أن الاتفاق بـاء بالفشل، إذ لم تتمكن الفِرَق القانونيـة في بازل وبوسطن مـن التوصل لشروط متفـق عليها، فالعقاقير يمكنهـا التعرف على إنزيمات كينـاز والارتباط بها على نحو خاص، لكن العلمـاء والمحامين لم يتمكنوا من العمل معاً لتوفير هذه العقاقير للمرضى. ثـم طُرح المشروع أخيراً بعدما أثار جدلاً واسعاً حول المذكرات القانونية، بيـد أن دراكر ظـل مثابـراً ومتمسكاً بالأمـر. وفي عـام 1993 توجه إلى بوسطن لإنشاء معملـه الخاص في جامعة ولاية أوريجون للعلوم والصحة Oregon Health and Science University OHSU في بورتلانـد Portland. وأخـيراً تمكن مـن التحرر من قيود المعهد التـي أضنت تعاونه المأمول، واتصل على الفـور بليدون لإعادة الصلات، فأطلعه ليدون على

قيـام فريق Ciba–Geigy بإنتاج مجموعة أكـبر بكثير من المثبطات والعثور علـى جزيء يمكنه ربـط Bcr–abl بخصوصية وانتقائيـة مرتفعة، وحمل هذا الجزيء اسـم CGP57148. توجه دراكر –بكل ما يستطيع من رباطة الجأش بعد استيعابه للدروس المستفادة في بوسطن جيـداً– نحو القسم القانـوني في OHSU. وكشـف للمحامين عن القليل مـن القوة المحتملة للمـواد الكيميائيـة، فوقّعوا على الاتفاق وهم في حالـة من عدم التركيز، ويتذكـر هذا الحدث قائلاً: (لقد لاطفني الجميع، ولم يفكر أي منهم –ولو لوهلـة– في احتمال نجاح هذا العقار). وفي غضون أسبوعين تلقى دراكر طـرداً من بازل به مجموعـةٌ صغيرةٌ من مثبطات إنـزيم كيناز لاختبارها في معمله.

•••

وفي هـذا الوقت كان العَالَم الإكلينيكي لمرض اللوكيميا النقوية المزمنة CML يعـاني من خيبة أمل تلو الأخـرى. وفي أكتوبر 1992 –وبعد أشهر قليلـة من عبور الجزيء CGP57148 للأطلنطي من معمل ليدون في بازل إلى أيـادي دراكر بولاية أوريجون– وصل فريق مـن خبراء اللوكيميا إلى مدينـة بولونيا Bologna التاريخية بإيطاليـا لعقد مؤتمر دولي حول مرض اللوكيميـا النقوية المزمنـة. وكان الموقـع متألقاً ومثـيراً للذكريات؛ فلقد ألقـى فيزاليوس Vesalius هنا ذات مرة محاضرة، ودرس في هذه الباحات رباعية الزوايـا والمدرجات، شارحاً ومفصلاً نظرية جالينوس Galen عن السرطـان. لم تكن الأخبـار بالاجتماع مثيرةً، ويتجسـد العلاج الرئيس للوكيميا النقوية المزمنة CML في زراعة نخاع العظم الخيفي allogeneic،

وهــو البرتوكول الــذي اكتشفه دونــال توماســ Donnall Thomas في سياتل Seattle إبّان حقبة الستينيات. يمكن لزرع النخاع العظمي الخيفي -الــذي فيه يجري زرع نخــاع عظام غريب في جســم المرضى- زيادة معــدلات بقاء مرضــى اللوكيميــا النقوية المزمنــة CML. لكن المكاسب تكــون متواضعةً في كثير مــن الأحيان؛ إذ يتطلب الأمــر تجاربَ ضخمةً للكشــف عنها. وفي بولونيا اعترف أطبــاء الزرع على نحو كئيب بضآلة المزايــا؛ فقد خلصت إحدى الدراسات إلى أنــه: (على الرغم من إمكانية الشفاء مــن سرطان اللوكيميا عن طريق عمليــات زراعة النخاع العظمي BMT فقــط، فإنه يتعذَّر الكشف عن التأثير المفيد لعمليات زراعة النخاع العظمــي على معدل البقاء الكلــي فقط إلا في مجموعة فرعية من المرضى. وقــد يتطلب الأمر عدة مئات مــن الحالات وعقداً من الزمان لتقييم ذلك التأثير على معدل البقاء).

كان دراكــر ملمّــاً تماماً بهذه الحقائــق المحزنة، كما هو الحــال بالنسبة لمعظــم خبراء سرطــان اللوكيميــا، (واصل الجميع إخباري بــأن السرطان مرض معقد كما لو أنني كنت أعتقد عكس ذلك).. أدرك دراكر العقيدة المتنامية التي تنظــر إلى CML كمرض مقاوم للعلاج الكيميائي على نحو فطــري. وإذا كان سرطان اللوكيميا يبــدأ من إزفاء الجين Bcr—abl، فبحلول الوقــت الــذي يتم فيه التعرف علــى المرض في صورتــه الكاملة في مرضى حقيقيين، يتمكن الجين مــن إحداث تراكم لمجموعة إضافية من الطفرات، وينتج إعصاراً وراثيّاً تعمُّه الفوضى التي لا يجدي معها سلاح طبيب العلاج الكيميائــي الفتّاك والمتمثل في عملية الــزرع. غلبت على إنزيم كيناز —Bcr

abl لفترة طويلة طفرات موجهة أكثر قوة، فخشي دراكر أن يكون استخدام مثبط إنزيم كيناز –في محاولة منه للسيطرة على المرض– كالنفخ بقوة في عود ثقاب لإطفائه بعد أن تسبب في إشعال حرائق الغابة لفترة طويلة.

وعندما وصل عقار ليدون إلى أيدي دراكر في صيف 1993، أضافه إلى خلايا CML في طبق بتري، آملاً –في أفضل الأحوال– حدوث تأثير ولو طفيف. لكن سلالات الخلية استجابت بصورة عجيبة، وعلى مدار الليل ماتت خلايا CML المعالجة بالعقار، وامتلأت قوارير مستنبت النسيج بقشور طافية من خلايا سرطان اللوكيميا المعقدة، فأصيب دراكر بالدهشة. وزرع خلايا CML في الفئران لتكوين أورام حية حقيقة، وعمد إلى علاج الفئران بهذا العقار، وكما هو الحال في التجربة الأولى، تراجعت الأورام في غضون أيام كما أوضحت الاستجابة الخصوصية؛ فقد ظلت خلايا الدم الطبيعية بالفئران كما هي دون أدنى تأثير. أجرى دراكر التجربة الثالثة، فقام بسحب عينات من نخاع العظام لدى بعض المرضى من البشر المصابين باللوكيميا النقوية المزمنة CML ووضع الجزيء CGP57148 على الخلايا في طبق بتري، فماتت خلايا سرطان اللوكيميا على الفور، في حين كانت الخلايا الوحيدة المتبقية في الطبق هي خلايا الدم السليمة. ونجح دراكر في علاج سرطان اللوكيميا في الطبق. وصف دراكر النتائج في مجلة (نيتشر ميدسين) Nature Medicine بأنها قوية وموجزة؛ فلم تستغرق سوى خمس تجارب نظيفة ومحكمة التصميم، وتقودنا في النهاية إلى خاتمة بسيطة مفادها: (قد يكون هذا المركب مفيداً في علاج اللوكيميا التي تحوي الجين Bcr–abl). كان دراكر هو المؤلف الأول، وليدون هو المؤلف الرئيس،

ومعهما بتشدانجر وزيمرمان كمساهمَيْن رئيسين.

•••

توقع دراكر أن تُسرَّ شركة Ciba–Geigy بهذه النتائج التي تعد بمنزلة (طفل طال انتظاره) طويلاً في طب الأورام (أي التوصل لعقار يتمتع بخصوصية بديعة لاستهداف الجين الورمي في الخلية السرطانية). بيد أن شركة Ciba–Geigy كانت تعاني من فوضى داخلية عارمة في بازل؛ فقد تم دمجها مع ساندوز Sandoz –عملاق شركات الأدوية وخصمها اللدود عبر النهر– لتطل علينا في ثوبها الصيدلاني الجديد تحت اسم نوفارتيس Novartis. شكّلت الخصوصية البديعة للعقار CGP57148 نقطةَ ضعفٍ لنوفارتيس؛ حيث اشتمل تطوير CGP57148 وتحويله إلى عقار إكلينيكي للاستخدام البشري على مزيد من الاختبارات؛ أي دراسات على الحيوانات وتجارب إكلينيكية تتراوح تكلفتها من 100 إلى 200 مليون دولار أمريكي. إن بضعة آلاف من المرضى في أمريكا يتعرضون سنويّاً إلى الإصابة بمرض اللوكيميا النقوية المزمنة CML، ولم يكن لدى نوفارتيس الشجاعة والثقة حيال احتمال إنفاق الملايين على جزيء يستفيد منه الآلاف فقط.

اكتشف دراكر أنه يعيش في عالم مقلوب يتعيَّن فيه على الباحث الأكاديمي التسول لإقناع شركات الأدوية للدفع بمنتجاتها إلى ميدان التجارب الإكلينيكية، أما نوفارتيس فقد توفرت لديها العديد من الأعذار المتوقعة: (لن ينجح العقار أبداً، سيكون شديد السمية، ولن يجني أي أموال). طار دراكر بين بازل وبورتلاند ذهاباً وإياباً فيما بين 1995 و1997، في محاولة منه لإقناع نوفارتيس بمتابعة التطوير الإكلينيكي لعقارها، وأصرَّ دراكر: (إما أن

تدفعوا بالعقار إلى التجارب الإكلينيكة أو تمنحوني ترخيصه. عليكم أن تبتوا في هــذا الأمر). ظن دراكر أنه في حالة رفض نوفارتيس تصنيع العقار، فإنه بالإمــكان العثور على كيميائي آخر يقوم بالمهمــة، ويتذكر قائلاً: (في أسوأ الأحوال، اعتقدت أنه بإمكاني تصنيعه في قبوي).

وأثنــاء التخطيط المسبق للأمر جمع دراكر فريقاً آخــر من الأطباء لإجراء تجربة إكلينيكية محتملة للعقار علــى مرضى اللوكيميا النقوية المزمنة CML: وهــم: تشارلــز سويــرز Charles Sawyers مــن جامعــة كاليفورنيا–لوس آنجليســ، وموشيه تالبــاز Moshe Talpaz طبيب أمراضـ الدم من هيوستن Houston، وجــون جولدمان John Goldman مــن مستشفى هامرسميث Hammersmith Hospital في لندن، وجميعهم من الشخصيات البارزة في التعامــل مع CML. يقول دراكر: (يوجد لــدي في العيادة مرضى مصابون باللوكيميــا النقوية المزمنة لا تتوفر لديهــم خيارات علاجية فعالة، وكل يوم أعود من العيادة إلى المنزل بوعد مني أن أحث نوفارتيس قليلاً).

وفي أوائل 1998 رضخت نوفارتيســ أخيراً، وقرَّرت العمل على تصنيع بضعــة جرامات من الجزيء CGP57148 وإطلاقها بما يكفي بالكاد لإجراء تجربــة على نحو مئة مريضـ. فقد وافقت الشركة على منــح دراكر فرصةً، لكنها الفرصة الوحيدة، أما بالنسبة لنوفارتيس فقد كان العقار CGP57148 وهو ناتج لأكبر برنامج طموح لاكتشافات العقاقير تم حتى ذلك التاريخ فقد اعتبرته فاشلاً بلاريب.

•••

تناهــت إلى مسامعي أخبار عقار دراكر لأول مرة في خريف 2002، وفي

هذه الفـترة كنت أعمل كطبيـب مقيم، ومهمتي هـي تصنيف المرضى في غرفة الطـوارئ بمستشفـى Mass General، وذلك عندمـا استدعاني أحد الأطباء المتدربين لإخباري بحالة رجل في منتصف العمر مصاب باللوكيميا النقويـة المزمنـة CML أتـى للمستشفى وبه طفح جلـدي. دفعتني غريزتي إلى الاستماع إلى القصة، واستخلاص استنتاجات سريعة، وانتهيت إلى أن المريض أجـرى عمليةَ زرع نخـاع عظام غريـب، وأن الطفح الجلدي هو أول النتائـج المترتبة على الآثار الجانبية الرهيبة القادمة، فقد هاجمت الخلايا المناعية جسمه، وهو ما يعرف بداء الطعم حيال العائل graft—versus—host disease. كان تشخيص الحالة محبطاً، فالمريض في حاجة إلى الإستيرويدات، والعقاقير الكابتة للمناعة، والدخول الفوري إلى غرفة الزرع.

لكنني كنـت مخطئاً، وبإلقاء نظرة على الملف الأحمر لم أرَ أي ذكر لعملية الـزرع، وتحت أضواء النيـون المبهرة في غرفة الفحص عندما رفع المريض يديه لفحصهما، كان الطفح متناثراً قليلاً، على هيئة حُطاطات papules غير مؤذيـة، ولم أعثر على شيء شبيه بضباب قـاتم مرقش، والذي يُعد في أغلب الأحيـان نذيراً سيئـاً على تفاعل الطعـم graft reaction. وأثناء البحث عن تفسير بديل، أدرت عيني سريعاً عبر قائمة الأدوية التي يتناولها، وعثرت من بينها علـى عقار واحد فقط، ألا وهو Gleevec، وهـو الاسم الجديد لعقار دراكر Druker المسمى CGP57148[1].

(1) نستخـدم في الكتاب الاسم جليفيك ، وهو الاسم التجاري للعقار، لأنه أكثر العقاقير المألوفة لدى المرضى، والاسم العلمي لـ CGP57148 هو imatinib، كما يطلق على العقار أيضاً اسم STI571.

كان الطفح بمنزلة تأثير جانبي ثانوي للعقار، وأما التأثير الكبير للعقار فقد كان أقلَّ وضوحاً، لكنه أبلغُ تأثيراً. وبفحص مسحة من دم المريض تحت المجهر في معمل مسببات الأمراض بالطابق الثاني، ظهرت خلايا الدم بصورة طبيعية للغاية، فهمست لنفسي أثناء تحول عَيْنَيَّ ببطء بين السلالات الثلاث قائلاً: (خلايا الدم طبيعية، الصفيحات طبيعية، وخلايا الدم البيضاء طبيعية). كان من الصعب التوفيق بين هذا المجال من خلايا الدم أمام عَيْنَيَّ والتشخيص الذي توصلت إليه، فلم أتمكن من العثور على أي مظهر لتفشي اللوكيميا بهذه العينة. إذا كان هذا الرجل مصاباً باللوكيميا النقوية المزمنة CML، فالمريض في حالة سكون عميقة لدرجة أن المرض اختفى تماماً عن الأنظار.

بحلول شتاء 1998 شهد دراكر وسويرز وتالباز العشرات من حالات السكون المذكورة، فكان المريض الأول لدى دراكر لتلقي العلاج بعقار Gleevec هو سائق قطار متقاعد يبلغ من العمر ستين عاماً من ساحل أوريجون. قرأ المريض عن العقار في إحدى الصحف المحلية في مقالة تتحدث عن دراكر، فاتصل به على الفور، عارضاً أن يلعب دور (فأر التجارب). أعطاه دراكر جرعةً صغيرةً من العقار، وانتظر بجانبه في قلق بقية فترة ما بعد الظهر في انتظار ظهور أي مؤشرات على السمية toxicity. وبحلول نهاية اليوم لم تظهر أي آثار عكسية، فما يزال المريض على قيد الحياة، ويتذكر دراكر قائلاً: (إنها المرة الأولى التي يخترق فيها الجزيء جسماً بشريّاً، وكان من السهل أن يخلق فوضى، لكنه لم يفعل. إن شعوري بالارتياح لا يوصف).

تقــدم دراكر شيئاً فشيئاً نحــو استخدام جرعات أعلى بدءاً من 25، و50، و85، و140 مجــم، وعلى الوتــيرة ذاتها تنامت مجموعــة المرضى لديه، ومع تصاعــد الجرعات التــي يتلقاها المرضى أضحى تأثــير العقار Gleevec أكثرَ وضوحــاً. فجاءت إحدى مريضاتــه، سيدة من بورتلانــد، إلى العيادة وقد ارتفــع عدد كرات الــدم لديها إلى ثلاثين ضعف العــدد الطبيعي تقريباً؛ مع احتقان الأوعية الدموية لديهــا بسرطان اللوكيميا، وطحالها المنتفخ بخلايا سرطــان اللوكيميا. وبعد تنــاول جرعات قليلة من العقــار، اكتشف دراكر حــدوث انخفاض شديد في عدد كرات الدم، ثم وصل إلى المعدل الطبيعي في غضون أسبوع واحد. شوهــدت الاستجابة نفسها لدى مرضى آخرين أشــرف على علاجهم سويرز في جامعة كاليفورنيــا، لوس آنجليس، وتالباز في هيوســتن، مع وصول عدد كــرات الدم إلى المعــدل الطبيعي في غضون أسابيع قليلة.

ذاعت أخبار العقار سريعاً، وصاحب تطور Gleevec مولد غرف دردشة المرضــى على شبكة الإنترنــت، وبحلول عــام 1999 كان المرضى يتبادلون المعلومات حول التجارب عبر الشبكة. وفي حالات كثيرة كان المرضى هم مــن يخبرون أطباءهم بعقار دراكر ليكتشفوا بعد ذلك أن أطباءهم لا تتوافر لديهم معلومات كافية عن العقار، بل ويشعرون بالريبة حياله، فيطيرون إلى أوريجون أو لوس أنجليس لتسجيل أنفسهم في تجربة العقار Gleevec.

ومن بين أربعة وخمسين مريضاً تلقوا جرعاتٍ كبيرةً من العقار في المرحلة الأولى مــن الدراسة، ظهرت لدى ثلاثة وخمســين منهم استجابةٌ كاملةٌ في غضــون أيام مــن بداية العلاج بعقــار Gleevec. تابع المرضــى تلقي الدواء

لأسابيـع ثم لشهـور، ولم تعد الخلايا الخبيثة مرئيـةً في نخاع العظام. ونظراً لـترك مرض اللوكيميـا النقوية المزمنة دون علاج، فإنــه يوصف بأنه مرض (مزمــن) بموجب مقاييـس اللوكيميا. فمع تسارع المرضـ تسير الأعراض على هيئة قوس أكثر إحكاماً وسرعة، ويعيش معظم المرضى لمدة تتراوح من ثـلاث إلى خمس سنوات فقط، في حـين يشهد المرضى الخاضعون للعلاج بعقـار Gleevec تراجعـاً ملموساً في المرضـ، وتمت استعـادة التوازن بين الخلايا الطبيعية والخبيثة، وكان الأمر بمنزلة إزالة للتقيُّح من الدم.

وبحلول شهـر يونيو 1999 –ومع حالة سكون المرضـ التي ما تزال تعم الكثير من المرضى الأصليين– لاقى عقار Gleevec نجاحاً ملحوظاً، واستمر هذا النجـاح، وأصبـح Gleevec مقياسـاً للرعاية بالنسبـة لمرضى CML. ويستخدم أطباء الأورام حاليّـاً عبارات: (ما قبل عصر Gleevec) و(ما بعد عصـر Gleevec) عند مناقشة هـذا المرض المميت سابقـاً. أوجز لنا مؤخراً هاكـوب كانترجيـان Hagop Kantarjian –طبيـب سرطـان اللوكيميا في مركــز سرطــان أندرســون MD Anderson Cancer Center في تكساس– تأثـير العقـار على مرضـى CML: (قبل عام 2000 عندمـا كنا نرى مرضى مصابـين باللوكيميا النقوية المزمنة، كنا نخبرهم بأنهم مصابون بمرض شديد السـوء، وأن مصيرهم محتوم، وتشخيصهم سيـئ، وأن متوسط معدل البقاء لديهـم يتراوح من ثلاث إلى ست سنـوات، وأن خط الدفاع العلاجي لهم يكمن في الزرع الخيفـي allogeneic transplant، وأنه لا وجود لعلاج في المرحلة الثانية. واليوم عندما أشاهد مريضاً مصاباً بـCML أخبره بأنه مصاب بسرطان اللوكيميا بطيء الشفاء، وأن هناك بشائرَ جيدةً تلوح في الأفق، وأن

حياته مأمولة بشرط تناول دواء Gleevec عن طريق الفم طيلة حياته).

•••

وكمـا أوضحـت شركة نوفارتيس، فـإن سرطان CML ليس وبالاً على الصحـة العامة فحسب، ولكن السرطان هو مرض الرموز، فبدأت الأفكار الابتكارية في أقصى أطـراف بيولوجيا السرطان، وبعد ذلك ارتدت عائدةً إلى الصـور الأكـثر شيوعاً مـن المرض. وغالبـاً ما يُعـد اللوكيميا –من بين جميـع صور السرطان– هو بذرة الأطر النظرية الجديدة. بدأت هذه القصة باللوكيميـا في عيادة سيدني فاربر عام 1984، ويتعـين أن تعود أدراجها إلى اللوكيميا، فإذا كان السرطان قابعاً في دمائنا كما يذكرنا فارموس Varmus، فمن الأنسب فقط أن نتابع العودة –في دوائر متزايدة الاتساع– إلى سرطان الدم.

ترك نجاح عقار دراكر انطباعاً عميقاً في مجال طب الأورام، وكتب بروس تشابنر Bruce Chabner في إحدى المقالات الافتتاحية يقول: (عندما كنت شابّـاً في إيلينـوي Illinois في حقبة الخمسينيات مـن القرن العشرين هزت عـالم الرياضة صاعقة فوز روجـر بانيستر، ففي السادس من مايو عام 1954 استطـاع بانيستر كسر حاجـز الدقائق الأربع في سبـاق الميل الواحد. وفي حـين تخطى الرقم القياسي العالمي ببضع ثوان قليلة فقط، فقد أحدث تغييراً في سباق عدو المسافـات في يوم واحد فقط، وتساقطت سجلات المضمار كثمـار تفاح ناضجة في أواخـر حقبة الخمسينيـات والستينيات من القرن الماضي. فهل سنشهد مثيلاً لذلك في مجال علاج السرطان؟).

اختـار تشابـنر علاقة التشبيه بحرص شديد، فما يـزال الميل الذي قطعه

بانيستر يمثل المحك في تاريخ الرياضة البدنية؛ وذلك ليس لأن بانيستر سجل رقماً قياسيّاً يصعب التفوق عليه؛ إذ بوسع أي عدّاء حاليّاً قطع مسافة الميل في توقيت أقل من الرقم القياسي المسجل لبانيستر بمقدار خمس عشرة ثانية. بيد أن الدقائق الأربع –على مدار أجيال عديدة– جسدت حدّاً فسيولوجيّاً جوهريّاً، كما لو أن العضلات تعجز على نحو فطري عن التحرك بسرعة أكبر، أو أن الرئة تعجز عن التنفس بعمق أكثر. أما بانيستر فقد أثبت أن المفاهيم المذكورة حول الحدود الفطرية هي مجرد قيود أسطورية، وبالتالي لم ينجح بانيستر في كسر هذا الحد فحسب، بل تغلب على الفكرة الخاصة بالحدود إلى الأبد.

هكذا كان الأمر مع العقار Gleevec، حيث تابع تشابنر بقوله: (لقد عمل على إثبات المبدأ، وبرّر المنهج، وأوضح أن وجود علاج مرتفع الخصوصية وغير سامٍّ أمرٌ ممكنٌ)، ففتح Gleevec بذلك باباً جديداً أمام عقاقير السرطان. وصادق التخليق العقلاني لجزيء يقتل الخلايا السرطانية –كعقار مصمم لتثبيط الجين الورمي على نحو محدد– على أحلام إيرليخ حول (ألفة الارتباط الخاصة). كان العلاج الجزيئي المستهدف ممكناً، ولسنا في حاجة سوى للبحث عنه عن طريق الدراسة المعمّقة لبيولوجيا الخلايا السرطانية.

ملحوظة أخيرة: ذكرت أن اللوكيميا النقوية المزمنة CML هي مرض (نادر)، وهذا كان صحيحاً في عصر ما قبل Gleevec، وما يزال ظهور مرض CML كما هو في الماضي، فبضعة آلاف فقط من المرضى يتم تشخيص حالتهم بهذه الصورة من اللوكيميا سنويّاً. لكن انتشار مرض اللوكيميا النقوية المزمنة (أي عدد المرضى الأحياء المصابين بالمرض حاليّاً)

اختلف كثيراً مع ظهور عقار Gleevec. واعتباراً من العام 2009 تمكن المرضى المصابون باللوكيميا النقوية المزمنة والخاضعون للعلاج بعقار Gleevec من البقاء على قيد الحياة لمدة ثلاثين عاماً في المتوسط بعد تشخيص إصابتهم بالمرض. وبناء على هذا الرقم المتعلق بالبقاء على قيد الحياة، يقدِّر هاكوب كانترجيان أنه في غضون العقد القادم سيتمكن 250000 شخص من التعايش مع مرض اللوكيميا النقوية المزمنة في أمريكا، وجميعهم من الخاضعين لعلاج موجَّه. سيغير عقار دراكر التشخيص القومي للسرطان، ويحول المرض –الذي كان نادراً– إلى مرض نسبي الانتشار. (يمزح دراكر مشيراً إلى أنه حقق تغيراً مثاليّاً في أهداف طب السرطان؛ حيث عمل عقاره على زيادة معدل انتشار السرطان في العالم). ففي ظل امتداد شبكاتنا الاجتماعية لتغطي في المعتاد نحو ألف شخص تقريباً، فكل منا يعرف في المتوسط شخصاً واحداً مصاباً باللوكيميا استطاع البقاء على قيد الحياة، مستعيناً في ذلك بعقار موجه مضاد للسرطان.

سباق الملكة الحمراء

تقـول (أليس)، وهي ما تزال تلهث قليلاً: (حسـناً، في بلدنا يمكنك بصـفة عامة الوصـول إلى مكان آخـر، وذلك إذا تمكنت من الجري بسرعـة كبيرة لفترة طويلة، كما كنا نفعل).

فترد (الملكة) قائلة: (يا لها من بلدة بطيئة! الآن هنا، كما ترين، يستغرق الأمر كل ما بذلتيه من ركض كي تحافظي على بقائك في المكان نفسـه، أما إذا أردت الانتقال إلى مكان آخر، فيتعين عليك مضاعفة سرعتك الحالية!).

لويس كارول - عبر المرآة

Lewis Carroll, Through the Looking-Glass

في أغسطـس عـام 2000 بدأ جـيري مايفيلـد Jerry Mayfield –وهو شرطـي من لويزيانـا Louisiana مصـاب بمرض اللوكيميـا النقوية المزمنة CML، ويبلغ من العمر 41 عاماً– متابعة العلاج باستخدام عقار Gleevec، استجاب السرطان لدى مايفيلد بسلاسة في بادئ الأمر، وانخفضت نسبة خلايا اللوكيميا في نخـاع العظام لديه على مدار ستة أشهر، ووصل عدد كرات الدم لديه إلى المستـوى الطبيعي وتحسَّنت الأعراض، وشعر بتجدُّد شبابـه (كرجل جديد يتناول عقاراً رائعاً). بيد أن الاستجابة كانت قصيرة الأمد، ففي شتاء 2003 توقـف مرض CML لدى مايفيلد عن الاستجابة، فرفـع موشيه تالبـاز Moshe Talpaz –وهو طبيـب الأورام المسؤول عن عـلاج مايفيلد في هيوستن– جرعة العقـار Gleevec، ثم رفعها بعد ذلك مـرةً ثانيةً، آمـلاً في التغلب على اللوكيميا، لكن بحلـول شهر أكتوبر من

العام نفسه لم تكن هناك أية استجابة، فقد استعمرت خلايا اللوكيميا نخاع العظام والدم لديـه بالكامل، وتابعت غزوها للطحال، وأضحى السرطان لدى مايفيلد مقاوماً للعلاج الموجَّه.

وفي العام الخامس لتجربتهما حول عقار Gleevec، كان تالباز وسويرز قـد التقيا بحالات عديـدة مثل حالـة مايفيلد، (وكانت حـالات نادرة، إذ كانـت النسبة الأكبر مـن مرضى اللوكميا النقويـة المزمنة قد احتفظت بفـترات سكون طويلة ومدهشة أثناء متابعـة العلاج بالعقار)؛ ولم يحتاجا إلى أي عقـار آخر، بيد أن اللوكيميا لدى المريض كانت تتوقف أحياناً عن الاستجابـة لعقار Gleevec، وبالتالي كانت خلايا اللوكيميا المقاومة لعقار Gleevec تعـاود النمـو من جديـد، وبمجرد دخوله لعـالم العلاج الموجَّه، انطلـق سويرز مسرعـاً طارقاً أبواب عـالم العلاج الجزيئي الـذي يتجاوز العـلاج الموجَّه: كيف يتسنى للخلية السرطانيـة مقاومة العقار الذي يثبط مباشرة الورم الجيني الدافع لها؟

في عصـر العقاقير غـير الموجهة كانت الخلايـا السرطانية تقـاوم العقار مستعينـةً في ذلك بمجموعة من الآليـات البارعة. وتكتسب بعض الخلايا طفرات تعمل على تنشيط المضخـات الجزيئية، وفي الخلايا الطبيعية تُفرز هــذه المضخات سمومـاً طبيعية ونفايـات من داخل الخليـة. وفي الخلايا السرطانيـة تطرد هـذه المضخات المنشطـة عقاقير العـلاج الكيميائي إلى الخـارج من داخـل الخلية، وتتزايـد أعداد الخلايـا المقاومة للعقـار، التي لم يتغلـب عليهـا العلاج الكيميائـي، وتصبح أكثر من الخلايـا السرطانية. وتعمـل الخلايا السرطانية الأخرى على تنشيـط البروتينات التي تعمد إلى

تدمـير العقاقير أو التخلص من مفعولها، ومع ذلك تهرب أنواع السرطان الأخرى من العقاقير من خلال الارتحال إلى خزانات داخل الجسم لا يمكن للعقاقـير اختراقها، كما في لوكيميا الخلايـا الليمفاوية الأولية المتكسة في المخ.

اكتشف سويـرز أن خلايا CML قد أصبحت مقاومـةً لعقار Gleevec مستخدمةً في ذلك آليةً أكثر مكراً؛ حيث تكتسب الخلايا طفرات تغيّر بنية Bcr—abl تحديداً، وتنتج بروتيناً ما يزال قادراً على دفع نمو اللوكيميا، لكنه لم يعـد قادراً على الارتباط بالعقار، وعلى نحو معتاد ينزلق عقار Gleevec في شق ضيق وشبيه بالإسفين في مركز Bcr—abl، مثل (سهم يخترق مركز قلب البروتين) –على حد وصف أحد الكيميائيين.

تعمـل الطفرات المقاومـة لعقـار Gleevec في Bcr—abl على تغيير هذا (القلب) الجزيئي لبروتين Bcr—abl، بحيث يتعذَّر على العقار الوصول إلى هذا الشق الحرج في البروتين، مما يجعل الدواء غير فعَّال.

في حالـة مايفيلد يؤدي التبديل الوحيـد في البروتين Bcr—abl إلى مَنْحِه مقاومةً شديدةً لعقار Gleevec، وما يترتب على ذلك من انتكاس مفاجئ في اللوكيميـا، وللهـروب من دائرة العـلاج الموجَّه، قـام السرطان بتغيير الهدف.

أما بالنسبة إلى سويرز، فتوضح هذه الملاحظات أن التغلب على المقاومة التـي يلقاهـا عقـار Gleevec باستخدام عقـار من الجيل الثـاني سيتطلب نوعـاً مختلفاً تمامـاً من الهجوم، فلا طائل من زيـادة جرعة عقار Gleevec أو اختراع صور متغيرة وثيقـة الصلة بالعقار، فمع تغيير الطفرات للصيغة

البنائيـة للبروتـين Bcr—abl، سيتعـين على العقـار من الجيل الثـاني إعاقة البروتـين من خلال آلية مستقلة، وربمـا يكون ذلك من خلال حيازة نقطة دخول أخرى إلى الشق المركزي الأساسي به.

وفي عـام 2005، وفي إطـار التعاون مـع علماء الكيميـاء في Bristol—Myers Squibb؛ قـام الفريق الذي يشرف عليه سويـرز بتوليد مثبط إنزيم كيناز آخر يستهدف بروتين Bcr—abl المقاوم لعقار Gleevec، وكما توقع الفريق، لم يكن هذا العقار الجديد dasatinib نظيراً بنائيّاً بسيطاً لـ Gleeve؛ فهو يمكنـه اختراق (قلب) Bcr—abl من خلال شـق جزيئي منفصل على سطح البروتين.

عند اختبار سويرز وتالباز لعقار dasatinib على المرضى المقاومين لعقار Gleevec، كان التأثـير ملحوظاً؛ فقد تعقدت خلايـا اللوكيميا مرةً ثانيةً، وتم إجبـار مرضـى اللوكيميـا في حالة مايفيلـد —وهو المقـاوم تماماً لعقار Gleevec— على الدخول مرة ثانية في حالة سكون عام 2005، وعاد معدل عـدد كريات الدم لديـه إلى المستوى الطبيعي، وتبـددت خلايا اللوكيميا خارج نخاع العظام تدريجيّاً.

وفي 2009 مـا يـزال مايفيلد يتمتع بحالـة سكون، ويتابـع تناول عقار dasatinib.

إن العـلاج الموجَّه، المستخـدم بعد ذلك، لم يكن سـوى مناوشات بين قـط وفـأر، فبإمكاننا توجيه سهـام لا نهاية لها تستهـدف (كعب أخيل) السرطـان. بيد أن المرضـ يستطيع أن ينقل قدميـه، والتحول من ثغرة إلى أخـرى، فنحن محتجزون في دوامة معركة أبدية مـع مقاتل سريع التقلب،

فعندما قاومت خلايا CML عقار Gleevec، لم يمكن إلا لعامل متغير جزيئي مختلف القضاء عليها. وعندما تتمكن الخلايا من التفوق على ذلك العقار، نكون وقتها بحاجة إلى عقار من الجيل الثاني، وإذا تخلينا عن الحذر -ولو لدقيقة واحدة- فسيتغير ثقل المعركة.

في رائعة لويس كارول Lewis Carroll، عبر المرآة Through the Looking-Glass، تخبر (الملكة الحمراء) Red Queen الصغيرة (أليس) بأن العالم مستمر في الدوران أسفل قدميها بسرعة كبيرة. لذا، فعليها مواكبة هذه الحركة لمجرد الحفاظ على موقعها فقط. وهذا هو حالنا العصيب مع السرطان، فنحن مدفوعون بقوة إلى متابعة الركض لمجرد البقاء في موقعنا الحالي.

•••

في العقد الذي تلا اكتشاف عقار Gleevec، سجل المعهد القومي للسرطان أربعة وعشرين عقاراً جديداً كعلاجات تستهدف السرطان، وهناك عشرات العقاقير الأخرى قيد التطوير. أظهرت العقاقير الأربعة والعشرون فعاليتها في علاج سرطانات الرئة، والثدي، والقولون، والبروستاتا، والساركومة، والأورام الليمفاوية، وسرطانات اللوكيميا، وتوجَّه بعض العقاقير -من أمثال dasatinib- إلى تثبيط الجينات الورمية، في حين تستهدف عقاقير أخرى المسارات التي ينشطها الجين الورمي، ألا وهي (السمات المميزة للسرطان) والتي دوَّنها واينبرج Weinberg. ويعوق العقار أفاستين Avastin تولّد أوعية الورم وذلك بشن الهجوم على قدرة الخلايا السرطانية على تحفيز نمو الأوعية الدموية، أما عقار

Bortezomib، أو Velcade، فإنــه يعــوق الآليــة الداخليــة للتخلصــ من نفايات البروتين، والتي تكون مفرطة النشاط على نحو خاص في الخلايا السرطانية.

ويلخصــ الورم النقــوي المتعدد (سرطــان يصيب خلايــا المناعة) تأثير هــذه العلاجــات الموجهة والمكتشفــة حديثاً، أكثر مــن أي نوع أخر من السرطانات تقريباً.

يصيب الورم النقوي المتعدد multiple myeloma خلايا النظام المناعي، ويجســد –أكثر من أي شكل آخر تقريباً من أشكال السرطان– تأثير هذه العلاجات الموجهة حديثة الاكتشاف.

في حقبــة الثمانينيات من القرن العشرين، خضــع الورم النقوي المتعدد إلى العلاج باستخدام جرعات كبيرة من العلاج الكيميائي القياسي، وهو نــوع من العقاقــير القديمة والقاســية والتي تنتهي بإهــلاك المرضى بنفس سرعــة القضاء على السرطان، وعلى مدار عقــد من الزمان، ظهرت ثلاثة علاجات مستهدفة جديدة لعلاج الورم النقوي، وهي فيلكيد Velcade، وثاليدومايــد thalidomide، وريفليميد Revlimid، وجميعها تعمل على إحداث اضطــراب بالمسارات النشطة في خلايا الــورم النقوي. يشتمل علاج الــورم النقوي المتعــدد اليوم علــى خلط هذه العقاقــير ومطابقتها بالعلاجــات الكيميائية القياسية، وتبديل العقاقير في حالة انتكاس الورم، وتبديلهــا مرة أخــرى عند التعرض للانتكاس مرة ثانيــة. فلا يتوافر عقار أو عــلاج وحيــد يمكنه علاج الورم النقوي بمفــرده؛ حيث ما يزال الورم النقوي مرضاً قاتلاً. لكن كما هو الحال مع مرض اللوكيميا النقوية المزمنة

CML، امتــدت مطاردة القط والفأر مع السرطان إلى محاولة للحفاظ على حيــاة مرضــى الورم النقــوي، وذلك علــى نحو لافت للنظــر في بعض الحالات.

وفي عــام 1971، تــوفي ما يقرب مــن نصف المرضــى المصابين بالورم النقــوي المتعدد في غضــون أربعة وعشرين شهراً مــن تشخيص إصابتهم بالمرض، بينما توفي النصف الآخر في السنة العاشرة من التشخيص.

وفي عــام 2008، مــا يــزال نصــف المرضى المصابــين بالــورم النقوي والخاضعين للعلاج على قيد الحياة، وذلك بإزاحة عتاد العقاقير الجديدة، لمدة خمســ سنوات، وإذا استمرت توجهات البقاء هذه فسيظل النصف الآخــر علــى قيد الحياة لما يربو علــى عشر ســنين. وفي 2005 سألني أحد الرجال المصابين بورم نقوي متعدد عن إمكانية بقائه على قيد الحياة عندما تتخرج ابنته من المدرسة الثانوية في غضون أشهر قليلة. وفي 2009، شاهد تخــرج ابنته من الكليــة جالساً على كرسيه المتحــرك، ولا علاقة هنا بين كرســيه المتحرك والسرطان، فلقد سقط الرجــل وأصيب في أثناء تدريب فريق كرة القاعدة الذي يشارك فيه ابنه الأصغر.

•••

وبلفظ أدق، تنطبق متلازمة الملكة الحمراء –المتمثلة في الركض المتواصل للحفــاظ على البقاء في المكان عينه– بصــورة مكافئة على جميع جوانب المعركة ضد السرطان، بما في ذلك الكشف عن السرطان والوقاية منه.

في أوائــل شتــاء عام 2007 سافــرت إلى فرامِنجهــام Framingham في ماساتشوسيتســ لزيــارة أحد مواقع الدراسة، والتي مــن المحتمل أن تغير

الطريقــة المتخيلة عن الوقاية من السرطــان. وفرامنجهام بلدة صغيرة تقع في الشمال الشرقي، ويتعذر عليك وصفُها، وتحدّها سلسلة من البحيرات المجمدة في منتصف الشتاء. ومع ذلك، فهي تمثل مكاناً رمزيّاً وموثقاً على نحــو ملحوظ في تاريخ الطب. ففي 1984، أشار أطباء الأوبئة إلى جماعة تتكون من زهاء خمسة آلاف رجل وامرأة يقطنون في فرامنجهام، وعمد هــؤلاء الأطبــاء إلى تسجيل النمــط السلوكي لهذه الجماعــة، وعاداتها، وعلاقاتها المتداخلة، والأمراض التي تعصف بها عاماً تلو الآخر بتفاصيل متقنــة، لتصل إلى أيدينا بذلــك مجموعة نفيسة ومطولة مــن البيانات عن مئات الدراسات الوبائية.

تستخــدم كاتبــة الروايــات البوليسية إنجليزيــة الأصل أجاثــا كريستي Agatha Christie قريــةً خياليــةً تحمل اسم سانت مــاري ميد St. Mary Mead كصــورة مصغــرة للبشرية جمعــاء. وفرامنجهام هــي تلك القرية الإنجليزية بالنسبة لأطباء الأوبئة الأمريكيين، وتحت العدسات الإحصائية الثاقبة عاش هذا المجتمع وتناسل وهرم ومات، ليمنحنا بذلك لمحةً نادرةً عن التاريخ الطبيعي للحياة، والمرض، والموت.

نتــج عن مجموعة بيانــات فرامنجهام تلك عددٌ مــن الدراسات المتعلقة بالمخاطــر والمرضــ، حيث تحــددت العلاقــة رسميّاً بــين الكولستيرول والنوبــات القلبية هنا. كمــا تم التوصل إلى العلاقة بــين السكتة الدماغية وارتفــاع ضغط الدم. ومؤخــراً، احتل التحول في مفاهيــم علم الأوبئة مركز الصدارة، فعمد أطباء الأوبئــة إلى تقدير عوامل الخطورة للأمراض المزمنة وغير المعدية، وذلك من خلال دراسة سلوك الأفراد. لكنهم طرحوا

مؤخـراً سؤالاً مختلفــاً تماماً مفادُه: ماذا لــو كان موضع الخطر الحقيقي لا يكمن في الأطراف الفاعلة الفردية، بل في الشبكات الاجتماعية؟

وفي مايــو 2008، استخــدم اثنان من أطباء الأوبئة مــن جامعة هارفارد Harvard –وهما نيكولاس كريستاكيس Nicholas Christakis وجيمس فاولر James Fowler– هذا المفهوم لفحص آليات تدخين السجائر.

أولاً: وضع كريستاكيس وفاولر رسمــاً بيانيّاً لجميع العلاقات المعروفة في فرامنجهام (الأصدقاء، والجـيران، والأقارب، والأشقاء، والزوجات السابقات، والأعمام والعمات) على هيئة شبكة مترابطة مكثفة، وبنظرة تجريديــة بدأت الشبكة في اتخــاذ أنماط مألوفة وبديهيــة. وفي بؤرة هذه الشبــكات نجــد بضعــة رجال ونســاء نطلــق عليهم (محبــي الاختلاط)، مرتبطــين ببعضهم بعضاً من خلال العلاقــات المتعددة. وفي المقابل، ظل آخــرون على مشارف الشبكة الاجتماعيــة –ونطلق عليهم (المنعزلين)– بعلاقاتهم المحدودة والعابرة.

وعند قيام أطباء الأوبئة بمضاهاة سلوك التدخين في هذه الشبكة، وتتبع نمط التدخين على مدار عقود من الزمان، برزت ظاهرة جديرة بالملاحظة؛ فقد تم العثــور على دوائر من العلاقات التي تمثــل دلالاتٍ مستقبليةً قويةً على ديناميــة التدخين أكثر من أي عامل آخر تقريبــاً. وأقلعت الشبكات برمتهــا عــن التدخين بشكل توافقــي على نحو أشبه بدوائــر كاملة تفقد بصيصــ نورهــا، فالأسرة التي تجتمــع لتناول طعام العشــاء هي تلك التي أقلعت عن التدخين برمتها. وعند توقف (محبي الاختلاط) وثيقي الترابط عن التدخين، تتوقف الدائرة الاجتماعية الكثيفة المحيطة بهم أيضاً وببطء

بوصفهـا جماعة واحدة. وبناء عليه، يغـدو التدخين محاصراً تدريجيّاً في أقصى أطراف الشبكات كافة، ومقتصراً على هؤلاء (المنعزلين) وصلاتهم الاجتماعيـة الضئيلـة، لتتطاير أدخنته بعيـداً في هـدوء إلى أقصى الزوايا والأماكن البعيدة والمعزولة من البلدة.

تمثل دراسـة شبكة التدخين –من وجهة نظري– تحديـاً هائلاً للنماذج المبسّطـة الخاصـة بالوقايـة مـن السرطـان؛ فالتدخـين –كمـا يشير هذا النموذج– متشابـك مع الحمض النووي الاجتماعـي بنفس كثافة وقوة تشابـك الجينات الورمية مع المـادة الوراثية. وربما نتذكر أن وباء التدخين ظهـر كشكل من أشكال النمـط السلوكي النقيلـي كانتقال العدوى من موقع لآخـر. فقد حمل الجنود هذا الوباء معهـم إلى أوروبا بعد الحرب، وغدت النساء يقنعـن بعضهن بالتدخين، وأصبحت صناعة التبغ وفرصة التلذذ والإعلان عن السجائر صـورةً من صور الروابط الاجتماعية التي تربط الأفراد في مجموعات متماسكة.

إن القـدرة على الانتشار النقيلـي metastasis كامنـة داخل التدخين، فـإذا انطفأت شبكات كاملة مـن المدخنين بسرعـة، فبإمكانها أن تنطلق وتومض بالسرعـة ذاتهـا. وإذا قطعـت الروابـط بين غـير المدخنين في فرامنجهـام (أو –في سيناريـو أسوأ– إذا زرعنا نـواة مدخن مبشّر داخل شبكـة اجتماعيـة ضخمة) فعندئذٍ قـد تتغير الشبكـة بالكامل على نحو كارثي cataclysmically.

هذا هو سبب توقف معظم الإستراتيجيات الناجحة للوقاية من السرطان بهذه السرعة، وعندما توقفت أقدام (الملكة الحمراء) عن الدوران المؤقت

بسرعــة، فإنهــا لم تتمكن من الحفــاظ على موضعها، فالعــالم من حولها، بدورانه في اتجــاه معاكس، يدفعها للخروج عــن توازنها، وهكذا الحال مــع الوقاية من السرطــان؛ فعندما تفقــد حملات التوعيــة ضد التدخين فعاليتهــا أو قوتها –كما حدث مؤخــراً بين المراهقين في أمريكا أو آسيا– يظهر التدخين ثانية كطاعون قديم، فالسلوك الاجتماعي نقيلي الانتشار، ويتحرك على هيئــة دوّامة، بدءاً من المركز متجهاً نحو أطراف الشبكات الاجتماعيــة، ويتبع ذلــك بالتأكيد أوبئة مُصغــرة لسرطانات وثيقة الصلة بالتدخين.

لم يكــن المشهد العام لمسببات السرطــان ساكناً أيضاً، فما نحن إلا قرود كيميائية، فبعد اكتشافنا لقدرتنا على استخلاص وتنقية وتفاعل الجزيئات لإنتــاج جزيئات جديدة ورائعة، بدأنا في نسج عالم كيميائي جديد حول أنفسنا. وتتعرض أجسامنا وخلايانا وجيناتنا الوراثية للانغماس ومعاودة الانغماس في دفق متغير من الجزيئات (مبيدات حشرية، وعقاقير صيدلانية، ومنتجات بلاستيكيــة، ومستحضرات تجميــل، وهرمونات أستروجين، ومنتجــات غذائية، وهرمونات، وصور جديدة من نبضات فيزيائية، مثل الإشعــاع والخصائص المغناطيسية). وبعض هذه الأشياء مسبب للسرطان حتماً، ونحــن لا نتمنى زوال هذا العالم، بيد أن مهمتنا عندئذ هي التمييز بين مسببات السرطان الحقيقية والمتفرجين الأبرياء النافعين.

وهــذه المهمة سهلــة القول صعبــة التنفيذ، ففي 2004 أشــارت سلسلة من التقارير العلميــة إلى أن الهواتف المحمولة –والتي تُنتج طاقة ترددات لاسلكية– قد تتسبب في صورة مميتة من سرطان المخ تسمى الورم الدبقي

glioma. وتظهر الأورام الدبقية في الجانب نفسه من المخ الذي يتم إمساك الهاتف مقابله، مؤكدة بذلك هــذه العلاقة الوثيقة. وكانت النتيجة سيلاً من الذعر بوسائل الإعلام، لكن هل اعتُبرت هذه التقارير تمثل اقتراناً زائفاً بــين ظاهرة شائعة ومرض نادر (أي استخدام الهاتف والورم الدبقي)؟ أم هل فقد أطباء الأوبئة بريق عصر التكنولوجيا الرقمية؟

في 2004 أجريت دراسة بريطانيــة ضخمة لتأكيد النتائج التي توصلت إليهــا هذه التقارير الأولية المنــذرة بالسوء، فجرت مقارنة بين (الحالات) –مرضى مصابين بأورام دبقية– و(حالات مقارنة) controls –من رجال ونســاء غــير مصابين بأورام دبقيــة– وذلك في ضوء استخــدام الهواتف المحمولة. وَبَدَا أن الدراسة –التي نُشِرت في –2006 تؤكد في البداية زيادة خطورة سرطانات الجزء الأيمن من المخ في رجال ونساء يحملون الهواتف المحمولــة مقابل الأذن اليمنى، لكن عندما أجــرى الباحثون تقييماً دقيقاً للبيانــات، ظهر نمط مثير محير: فاستخدام الهاتــف المحمول قبالة الجانب الأيمــن من المخ يقلل مــن خطورة ظهور سرطان المــخ في الجانب الأيسر. كان أبســط تفسير منطقــي لهذه الظاهرة هــو (انحياز التذكــر): أي أن المرضى الذين تم تشخيص حالتهم بالإصابة بأورام يبالغون على نحو غير واع في استخدام الهواتف المحمولة على الجانب نفسه من المخ، في حين ينســون الاستخدام الانتقائي على الجانــب الآخر. وعند تصحيح العلماء لهذا التحيز اختفت العلاقة القابلة للكشف بين الأورام الدبقية واستخدام الهاتف المحمول تماماً.

ربمــا كان لهــذه النتائــج دورٌ في حــدوث مصالحــة بين خــبراء الوقاية

ومدمنـــي استخدام الهواتف من المراهقين. بيـد أنها كانت مصالحةً لفترة وجيزة فقط؛ فبحلول وقت الانتهــاء من الدراسة دخلت هواتف جديدة إلى السوق لتكتسح تلك القديمة، لتجعل حتى النتائج السلبية مثار شك.

تعد قضية الهاتف المحمول بمثابة رسالةَ تذكيرٍ واقعيةً بالمنهجية المطلوبة لتقييم مسببــات السرطان الجديدة. فمن السهولة بمكان إثارة القلق بشأن السرطان، بيد أن تعريف مسبِّب فعلي للسرطان يمكن الوقاية منه، وتقدير حجــم الخطورة عند جرعات ومرات التعرُّضــ، وتقليل التعرض للخطر من خلال التدخل العلمي والتشريعي، وكذلك الحفاظ على إرث الجراح البريطاني بيرشيفال بوت Percivall Pott –كلها أمور أكثر تعقيداً بكثير.

وصــف طبيب الأورام هارولـد برستايــن Harold Burstein السرطان قائــلاً: (يستقر السرطان في النهاية في نقطة التلاقي بين المجتمع والعلم). وهــو لا يشكِّل تحدياً واحــداً فحسب، بل تحديــين: الأول هو (التحدي البيولوجــي) للسرطــان، والــذي يشتمل علــى (تسخير ذلــك الارتفاع الخيــالي في المعرفة العلمية لقهــر هذا المرض القديم والمريــع)، والثاني هو (التحدي الاجتماعــي) الذي يتسم بالحدة ذاتها، حيــث يدفعنا لمواجهة عاداتنــا وشعائرنــا وأنماطنا السلوكية. وهذه –لســوء الحظ– ليست مجرد عــادات أو أنماط سلوكية تكمن في محيط مجتمعاتنا أو ذواتنا، لكنها تكمن في تعريفاتهــا الأساســية: متمثلة في عادات الأكل والشــرب، وما ننتجه ونستهلكه في بيئتنا، والوقت الذي نختاره لتكاثرنا، والطريقة التي نتقدم بها في السنِّ.

الجبال الثلاثة عشر

قال نوفاليس Novalis: (إن المرض مشكلة موسيقية، ولعلاجه يجب التوصل إلى حل موسيقي).

دبليو. آتش. أودن

W.H. Auden

(يمكننا إيجاز الثورة في أبحاث السرطان بجملة واحدة: السرطان في جوهره هو مرض وراثي)

بيرت فوجلستين

Bert Vogelstein

عندما شرعت في كتابة هذا الكتاب في أوائل صيف 2004 غالباً ما كنت أواجه سؤالاً حول كيفية إنهاء هذا الكتاب، في المعتاد كنت أتملص من السؤال أو أطرحه جانباً، وكنت أقول بحرص: إنني لا أعرف، أو إنني غير متأكد، لكنني في الواقع كنت متأكداً، على الرغم من أنه لم تواتنِ الشجاعة للاعتراف بهذا لنفسي، فقد كنت على يقين من أنني سأنهيه بانتكاس المرض لدى كارلا ووفاتها، وكنت مخطئاً.

ففي يوليو عام 2009 وتحديداً بعد خمس سنوات من إلقائي نظرة عبر المجهر على نخاع العظام لدى كارلا وتأكيد فترة سكون المرض الأولى، قُدت سيارتي إلى منزلها في إيبسويتش Ipswich، بولاية ماساتشوسيتس، حاملاً لها باقة من الزهور، لقد كان صباحاً ملبداً بالغيوم، مشبعاً برطوبة وحرارة لا تُطاق، وسماء داكنة اللون تُنذر بهطول الأمطار، لكنها لم

تفعل، وقبل مغادرتي للمستشفى بقليل، ألقيت نظرةً سريعةً على أول ملاحظة كتبتها عند دخول كارلا إلى المستشفى عام 2004، ولأنني كاتب هذه الملاحظة، تذكرت -وأنا أشعر بالإحراج- كيف أنني ظننت أن كارلا لن تحيا لتمر بمرحلة الحث induction phase بالعلاج الكيميائي. لكنها نجحت في ذلك، وأنهت لتوها حرباً مضنيةً وخاصةً.

وفي مرض اللوكيميا الحاد، يعد مرور خمسة أعوام دون التعرض لانتكاسة مؤشراً جيداً على العلاج. فقدمت لها باقة من زهور الأزاليا، فَوَقَفَتْ تتأملها في صمت، بَدَتْ وكأنها قد تخدرت بفعل الانتصار الرهيب الذي حققته. ومع انشغالي بالعمل الإكلينيكي في أوائل هذا العام، انتظرت يومين قبل الاتصال بها وإخطارها بالنتيجة السلبية لخزعة (عيّنة bibosy) نخاع العظام الخاصة بها، بيد أنها علمت من الممرضة بوصول نتائجها. وكان تأخري في إعلامها بالنتائج قد زجَّ بها في دوامة مرعبة من الإحباط. ففي خلال أربع وعشرين ساعة أقنعتْ نفسها بزحف اللوكيميا مرةً ثانيةً، وبأن تردُّدي في إخبارها مؤشرٌ على عذاب وشيك.

يبدو أن أطباء الأورام يرتبطون بمرضاهم بقوة كبيرة، فقد كانت النتائج تمثل انتصاراً لي أيضاً.

جلست على الطاولة مع كارلا وراقبتها تصب لنفسها كوباً من ماء غير نقي من صنبور الحوض مباشرة، توهج وجهها بعينين نصف مغلقتين وكأنما تمر أمامها قصة حياتها في السنوات الخمس الأخيرة مضغوطة عبر شاشة سينمائية داخلية خاصة بها وحدها. كان أولادها في الغرفة المجاورة يلعبون مع كلب (الترير) الأسكتلندي Scottish terrier، غيرَ مدركين في

سعادة لهوهم هذا التاريخ المميز في حياة والدتهم.. كل هذا كان للأفضل.

أنهت سوزان سونتاج كتابها (المرض كاستعارة) Illness as Metaphor، قائلةً: (إن الهدف من كتابي هو تهدئة الخيال وليس استثارته). وهكذا كان الأمر بالنسبة لزيارتي؛ فالهدف منها إخطارها بانتهاء مرضها، والعودة إلى حياتها الطبيعية، وتمزيق تلك القوة التي ربطتنا معاً لمدة خمس سنوات.

سألت كارلا عن كيفية نجاتها من هذا الكابوس، إن المسافة من المستشفى إلى منزلها بالسيارة قد استغرقت مني في هذا الصباح ساعةً ونصفاً حتى أجتاز الزحام المروري الكثيف، فكيف تسنى لها خلال أيام الصيف الطويلة الكئيبة هذه قيادة سيارتها إلى المستشفى والانتظار في الغرفة لساعات من أجل إجراء فحوصات الدم، ثم إخبارها بانخفاض عدد كراتّ الدم لديها بدرجة يتعذر معها الحصول على العلاج الكيميائي بأمان، ثم العودة من جديد في اليوم التالي لتكرار السيناريو ذاته؟

تقول كارلا وهي تراقب الغرفة التي يلعب فيها أولادها بطريقة لا إرادية: (لم يكن لدي خيار.. كان أصدقائي يسألونني كثيراً عن شعوري حيال هذا المرض الذي حوَّل مسار حياتي الطبيعي، وكنت أخبرهم بالشيء ذاته: هذا هو الوضع الطبيعي الجديد بالنسبة لشخص مريض).

حتى عام 2003 أدرك العلماء أن التمييز الرئيس بين (الحياة الطبيعية) للخلية و(شذوذ) الخلية السرطانية يكمن في تراكم الطفرات الوراثية من أمثال ras، myc، Rb، neu، وما إلى ذلك، والتي تطلق العنان لأنماط سلوكية مميزة للخلايا السرطانية. بيد إن وصف السرطان هذا يعاني من قصور؛ حيث أثار سؤالاً لا مفر منه مفادُه: كم إجمالي عدد الطفرات التي

تكون لدى السرطان الحقيقي؟

تم عـزل الجينات الورمية الفرديـة ومثبطات الورم، لكـن ما المجموعة الشاملة لتلك الجينات المطفَّرة التي تتواجد في أي سرطان بشري فعلي؟

اكتمـل مشـروع الجينـوم البشـري Human Genome Project، وهــو المتواليـة الكاملة للجينوم البشري الطبيعي في عام 2003، وظهر في أعقابه مشـروع أقل شهرةً بكثير، بيد أنه أكـثر تعقيداً إلى حد كبير، وهو مشروع المتوالية الكاملة للمجموع الجينـي للعديد من الخلايا السرطانية في البشر. وبمجـرد اكتماله سيعمـل هذا المشـروع المسمى أطلس جينـوم السرطان Cancer Genome Atlas علـى تقليصـ نطاق مشـروع الجينوم البشري، ويتضمـن مشروع تحضـير المتوالية عشرات الفِرَق مـن الباحثين في جميع أنحاء العالم، وتشمل القائمـة الأولية لأنواع السرطان المراد تحضير متوالية لها سرطان المـخ، والرئة، والبنكرياس، والمبيض، ويقدم مشروع الجينوم البشـري الجينـوم الطبيعي الذي يمكـن مضاهاته بجينـوم السرطان الشاذ ومقارنته به.

ستكون النتيجة –كما يصفها لنا فرانسيس كولينز Francis Collins قائد مشـروع الجينوم البشري– هي الحصول علـى (أطلس ضخم) للسرطان، أي خلاصـة كل جـين طافر في الصور الأكثر شيوعـاً من السرطان: (عند تطبيقـه علـى 50 نوعاً شائعاً مـن السرطان، يمكن لهـذا المشروع في نهاية الأمر أن يكافئ أكثر من 10 آلاف مشروع جينوم بشري فيما يتعلق بحجم الحمضـ النووي المطلوب تحضـير متوالية له. وبالتالي يتعـين مطابقة هذا الحلم بالتقييم الطمـوح والواقعي للفرص العلمية الناشئة لشن حرب أكثر

ذكاءً).

وتعد الاستعارة الوحيدة التي يمكننا استخدامها على نحو مناسب لوصف هذا المشروع هي ما يتعلق بالجيولوجيا، فبدلاً من فهم السرطان جيناً تلو الآخر، سيضع أطلس جينوم السرطان مخططاً لكامل إقليم السرطان: عن طريق تحضير متوالية الجينوم بالكامل للعديد من أنواع الورم، وسيتم تعريف كل جين طافر فردي، وسيمثل بدايات (خريطة) شاملة تنبأت بها ماجي جينكز Maggie Jencks في مقالها الأخير.

مضى الفريقان قدماً في جهودهم الرامية لتحضير متوالية جينوم السرطان. ويشمل أحد هذه الجهود –المسمى اتحاد أطلس جينوم السرطان– عدة فرق متصلة بينيّاً، تمتد عبر عدة مختبرات في دول عديدة، أما المجهودات الثانية فهي لمجموعة بيرت فوجلستين في جونز هوبكنز Johns Hopkins، والتي عمدت إلى تجميع وحدة تحضير متوالية جينوم السرطان، وجمع تمويلات خاصة لهذا المجهود، وتسابقت لإجراء متواليات أورام الثدي، والقولون، والبنكرياس.

وفي عام 2006 كشف فريق فوجلستين عن أولى المجهودات المميزة لتحضير المتوالية عن طريق تحليل ثلاثة عشر ألف جين في أحد عشر سرطاناً بالثدي والقولون، وعلى الرغم من أن الجينوم البشري يحتوي نحو عشرين ألفاً من مجموع الجينات، إلا أنه قد توافر لفريق فوجلستين في البداية أدوات لتقييم ثلاثة عشر ألف جين فقط.

وفي 2008 اتسع نطاق مجهودات مجموعة فوجلستين واتحاد أطلس جينوم السرطان، وذلك من خلال تحضير متوالية لمئات الجينات في

عشـرات العينـات الخاصة بـأورام المـخ. وبحلول عـام 2009، تم تحضير متواليـة للمجموع الجيني لسرطان المبيض، وسرطـان البنكرياس، والورم النقيلي، وسرطان الرئة، وصـور عديدة من اللوكيميا، لتكشف عن قائمة كاملة للطفرات في كل نوع من أنواع الورم.

ربمـا لم يعكف أحد على دراسة جينوم السرطان الجديد بمثل دقة أو تفاني بـيرت فوجلستين. فبدأ هـذا الرجل المرح، والمفعـم بالحيوية والمتواضع، في بنطالـه الجينز الأزرق وسترته المجعـدة، مؤخراً، في إلقاء محاضرة حول جينـوم السرطان في قاعة مكتظـة بمستشفى Mass General Hospital في محاولة منه لشرح تلك المنظومة الضخمة من الاكتشافات في شرائح عرض قليلة. وكان التحدي الذي يواجه فوجلستين مشابهاً لذلك التحدي الذي يواجـه فنان المناظر الطبيعية، وهو: كيف يتسنى للمرء نقل صورة متكاملة مـن الظواهر الطبيعية لإقليم ما -في هذه الحالة (إقليم) الجينوم- بلمسات قليلـة وواسعـة النطاق من الفرشـاة؟ كيف يمكن للصـورة وصف جوهر المكان؟

استوحى فوجلستين إجاباته عن هذه الأسئلة من النظرة المطولة والمألوفة لدى فناني المناظر الطبيعية الكلاسيكيين: يمكن استخدام الحيز السلبي لنقل الاتساع، في حين يستخدم الحيز الإيجابي لنقل التفاصيل، ولمشاهدة المنظر الطبيعي لجينوم السرطان على نحو بانورامي شامل، مدَّ فوجلستين الجينوم البشري الكامل كما لو أنه جزء من خيط متعرج عبر ورقة مربعة. (يواصل العلم الدوران في حلقة ماضيه: وتتردد هنا مرة ثانية كلمة mitosis (بمعنى الانقسام الفتيلي أو الخيطي للخلية) وهي المرادف اليوناني لكلمة (خيط).

في المخطـط البياني لفوجلستين، يشغل الجـين الأول على الكروموسوم الأول بالجينـوم البشـري الزاوية العلوية اليسرى مـن الورقة، في حين يقع الجـين الثاني أسفله. وهكـذا، متخذين خطّاً متعرجاً عـبر الصفحة، حتى يستقر الجين الأخـير بالكروموسوم الثالث والعشريـن في الزاوية السفلى اليمنـى من الصفحة، هذا هو المجموع الجيني الطبيعي غير الطافر والممتد بضخامة، وفي (خلفيته) يظهر السرطان.

وضع فوجلستين الطفرات مقابل خلفية هذا الحيز السلبي، وفي كل مرة يحـدث فيها طفرة جينية في أحد أمراض السرطان، يتم رسم حدود الجين الطافـر كنقطة على الورقة، ومع زيادة تكرار الطفرات في أي جين محدد، يتزايد ارتفاع النقاط مكونة بذلك تلالاً وهضاباً ثم جبالاً. وبالتالي تم تمثيل أكـثر الجينات الطافرة شيوعـاً في عينات سرطان الثدي عـن طريق القمم الجبلية، في حين تمـت الإشارة إلى الجينات نادرة التحور باستخدام التلال الصغيرة أو النقاط المسطحة.

عند النظر إليه بهذا الشكل يبدو جينوم السرطان للوهلة الأولى في صورة تبعـث على الاكتئاب.. إن الطفرات تعمل علـى بعثرة الكروموسومات. وفي الأنـواع الفردية مـن سرطان الثدي والقولون، يتحـور ما يقرب من خمســين إلى ثمانين جيناً، بينما في سرطانات البنكرياس، يتحور ما يقرب مـن خمسين إلى ستين جيناً. وحتـى أورام المخ –والتي تتطور في المراحل الأولى مـن العمر، ومن ثم يكون مـن المتوقع أن تعمل على تراكم طفرات قليلة– فإنها تمتلك من أربعين إلى خمسين جيناً طافراً.

أنـوع قليلة فقط من السرطانات هي التـي تُعد استثناءات ملحوظة لهذه

القاعــدة، حيث تمتلــك طفرات قليلة نسبيّاً عبر الجينــوم، ومن بينها المتهم القــديم، اللوكيميا الليمفاوية الحادة: حيث تظهر خمسة أو عشرة تغييرات جينية فقط على الطبيعية الجينومية الأصلية[1].

بالفعــل قد تكــون النُّدرة النسبيــة للشــذوذ الجينــي في اللوكيميا أحد الأسبــاب في سهولة القضاء على هذا الــورم باستخدام العلاج الكيميائي السام للخلايا.

ويتوقــع العلماء أن الأورام البسيطة من الناحيــة الوراثية –أي تلك التي تحمــل طفرات قليلة– قــد تكون بطبيعتها سريعة التأثــر بالعقاقير، وبالتالي جوهريّــاً تكــون أكثر قابليــة للعــلاج، وإذا كان الأمر كذلــك، فإن هناك تفســيراً بيولوجيّــاً عميقَ الأثر لذلــك التناقض الغريب بــين نجاح العلاج الكيميائي مرتفع الجرعة في علاج اللوكيميا وفشله في علاج معظم أنواع السرطانات.

ارتكــز البحث حول (عــلاج شامل) للسرطان علــى ورم لا يمكن بأي حال أن نصفه –من الناحية الوراثية– بأنه شامل.

وعلــى النقيض مــن مرض اللوكيميــا، كان المجمــوع الجينومي لصور السرطان الأكثر شيوعاً –من وجهة نظر فوجلستين– زاخراً بطفرات جينية متراكمة فوق بعضها. وفي إحدى عينات سرطان الثدي من سيدة تبلغ من العمر ثلاثة وأربعين عاماً تحوَّر 127 جيناً، بما يقرب من جين واحد في كل

(1) لم يكتمل تحضير المتوالية الخاصة بجينوم اللوكيميا الليمفاوية الحادة حتى الآن، والبدائل الموصوفة ما هي إلا حالات حذف أو تضخيم للجينات، وقد تكشف تفاصيل المتوالية عن زيادة في عدد الجينات الطافرة.

مئتـي جين في الجينوم البشري. وداخل النوع الواحد من الورم يعد انعدام التجانس بين الطفرات أمـراً مفزعاً، فإذا أجرينا مقارنةً لعينتين من عينات سرطان الثدي، لن نعثر على أي تطابق بين مجموعة الجينات الطافرة. وكما أوضـح فوجلستين قائلاً: (في النهاية توثِّقُ متواليةُ جينوم السرطان مئةَ عام مـن الملاحظـات الإكلينيكية، فالسرطان لدى كل مريضـ متفردٌ في نوعه نظـراً لتفرد جينوم كل سرطان، فانعدام التجانـس الفسيولوجي ما هو إلا انعدام لذلك التجانس من الناحية الوراثية).

إن الخلايا الطبيعية تكون متطابقة، في حين تكتسب الخلايا الخبيثة ذلك النمط الخبيث بطريقة غير سارة وفريدة من نوعها.

ومـع ذلـك، وعلى نحو مميـز، فبينما يرى الآخـرون فوضى مفزعة في المشهد الوراثي المبعثر، يرى فوجلستين أنماطاً تتضافر خارج هذه الفوضى، فالطفـرات في جينوم السرطان –كما يعتقـد فوجلستين– تتخذ شكلين، فبعضهـا سالب، وعند انقسام الخلايـا تعمل على تراكم الطفرات، وذلك يرجـع إلى حوادث نسخ الحمض النـووي. بيد أن هذه الطفرات ليس لها أي تأثير على بيولوجيـا السرطان، فهي تلتصق بالجينوم ويتم حملها سلبيّاً مـع انقسام الخليـة، وذلك على نحو قابـل للتعريف، لكنه غـير أساسي. وهذه هي الطفرات (غير المشاركة في الأحداث)، أو الطفرات (العابرة أو المسافرة)، ويصفها فوجلستين بقوله: (إنها تلحق بالركب فقط).

والطفـرات الأخـرى ليست مجـرد مشـارك سلبي، فعلـى النقيض من الطفرات المسافرة، تحفز هذه الجينات المتبدلة نمو الخلايا السرطانية ونمطها السلوكي البيولوجـي، وهذه هي الطفرات (المحرِّكة)، أي الطفرات التي

تلعب دوراً رئيساً في بيولوجيا الخلية السرطانية.

تمتلك كل خلية سرطانية مجموعةً ما من الطفرات المحرِّكة والمسافرة، وفي عينة سرطان الثدي للسيدة البالغة من العمر ثلاثاً وأربعين عاماً والمحتوية على 127 طفرة، تسهم فقط عشرة من هذه الطفرات مباشرةً في النمو الفعلي وبقاء الورم لدى هذه السيدة، في حين تم اكتساب الطفرات الأخرى بسبب أخطاء في الاستنساخ الجيني بالخلايا السرطانية. وعلى الرغم من الاختلاف الوظيفي، يتعذر التمييز بسهولة بين شكلي الطفرات. ويتمكن العلماء من تعريف بعض الجينات المحركة والتي تحفز نمو السرطان مباشرة باستخدام جينوم السرطان. ونظراً لظهور الطفرات المسافرة عشوائيّاً، فهي تنتشر عشوائيّاً أيضاً عبر الجينوم. وعلى الجانب الآخر، تضرب الطفرات المحركة الجينات الورمية الرئيسة ومثبطات الورم، ويوجد عدد محدود فقط من الجينات المذكورة في الجينوم.. إن هذه الطفرات في جينات مثل ras، myc، rb يتكرر ظهورها في عينة تلو الأخرى. وتقف هذه الطفرات كالطود الشامخ في خريطة فوجلستين، في حين يجري تمثيل الطفرات المسافرة في صورة أودية. لكن عند ظهور طفرة ما في جين غير معروف من قبل، يستحيل التنبؤ بما إذا كانت تلك الطفرة أساسية أم غير أساسية، محركة أم مسافرة.

تتمتع (الجبال) في جينوم السرطان –أي الجينات الأكثر تحوراً على نحو متكرر في صورة معينة من السرطان– بخاصية أخرى، حيث يمكن تنظيمها في مسارات سرطانية رئيسة. وفي سلسلة حديثة من الدراسات، أعاد فريق فوجلستين في هوبكنز تحليل الطفرات الموجودة في جينوم

السرطـان مستخدماً في ذلـك إستراتيجية أخرى. فبـدلاً من التركيز على الجينـات الفردية في أنواع السرطـان، عدَّد الفريق المسـارات الطافرة في الخلايـا السرطانيـة. وفي كل مرة يتحـور الجين في أي مكـون من مسار Ras—Mek—Erk يتم تصنيفه ليحمل اسم طفرة (مسار Ras). وعلى نحو مماثل، إذا حملت الخليـة طفرة في أي مكون من مسار إرسال إشارة Rb، يتم تصنيفه باسم (طفرة مسار Rb)، وهكذا دواليك، حتى ينتهي تصنيف جميع الطفرات المحركة أو المحفزة في مسارات.

كم عدد المسارات المضطربة عادةً في الخلية السرطانية؟

اكتشف فوجلستين أنـه يوجد في المعتاد ما بين أحد عشر وخمسة عشر مساراً، بمتوسط ثلاثة عشر مساراً. كان التعقد الطفري ما يزال ضخماً على مستـوى الجينات، فكل ورم يحمل عشرات الطفرات الغائرة في الجينوم، بيد أن المسارات الرئيسة نفسها تكون مضطربةً أو مختلةً بشكل مميز في أي نوع من أنواع الـورم، حتى وإن كانت الجينات المحددة مسؤولةً عن كل مسار مكسور ومختلف من ورم لآخر.. يمكن تنشيط مسار Ras في إحدى العينـات، وتنشيط مسار Mek في عينة أخـرى، وErk في الثالثة، لكن في كل حالة يكون جزء رئيس من توالي Ras—Mek—Erk مضطرباً.

باختصـار يمكن القول: إن جينوم السرطان يمتـاز بالخداع، فإذا أنصتنا، يمكننـا اكتشاف مبادئ تنظيمية. فلغـة السرطان نحوية، ومنهجية، وأيضاً —وأتـردد في كتابتها— جميلة، فهناك حوار بين الجينات بعضها مع بعض، والمسـارات بعضهـا مع بعض بنغمة ممتـازة، ينتج عنهـا موسيقى مألوفة، بيـد أنها غريبة تتداخل سريعاً، لتتخذ صـورة الإيقاع القاتل، ونجد وحدة

جينيــة عميقة تغطي ما يمكن أن نطلق عليه تنوعاً شاملاً، فالسرطانات التي تبــدو مختلفةً إلى حدٍّ كبير بعضها عن بعض ظاهريّاً تشتمل في الغالب على المســارات ذاتها أو أخرى مشابهة غير مفصلية، وكما أوضح أحد العلماء مؤخراً: (فالسرطان في الواقع هو مرض المسار).

•••

هــذه الأخبار إما جيدة للغاية أو بالغــة السوء، فطبيب السرطان المتشائم ينظــر إلى العــدد 13 المشؤوم ويشعــر باليأس.. إن اختــلال أحد عشر إلى خمسة عشر مساراً رئيســاً تشكل تحدياً ضخماً لعلاجات السرطان. فهل سيحتــاج أطبــاء الأورام إلى ثلاثة عشر عقاراً منفصــلاً لشن الهجوم على ثلاثة عشر مســاراً مستقلاً (لتطبيع) خلية سرطانيــة؟ نظراً لطابع الانزلاق الخاص بالخلايــا السرطانية، وعندما تقاوم الخلية توليفةً من العقاقير الثلاثة عشر، هل سنكون بحاجة إلى ثلاثة عشر عقاراً إضافيّاً؟

أمــا طبيب السرطان المتفائــل فينظر إلى الرقم 13 كرقــم محدد، فهو يمثل إغاثــة. فحتى الوقت الذي عرف فيــه فوجلستين هذه المسارات الرئيسة، كان التعقيد الطفري لأنواع السرطان غير محدود تقريباً.

وفي الواقع، يشير التنظيم الهرمي للجينات في مسارات في أي نوع من الأورام إلى احتمــال وجود تسلسلات أكثر عمقاً، ربما لا يتعين استهداف جميع المسارات الثلاثة عشر لشن هجوم على الصور المعقدة من السرطان مثــل سرطان الثــدي أو البنكرياس. وقد تكون بعض المســارات الرئيسة مستجيبةً –على نحو خاص– للعلاج، وربما يكون أفضل مثال على ذلك ورم باربــرا برادفيلد Barbara Bradfield، وهــو السرطان المدمن لاختبار

البروتــين 2–Her الذي باستهدافه لهذا الجين الورمــي الرئيس يعمل على صهــر هذا الورم ويدفعــه إلى الدخول في حالة من سكــون المرض لعقود طويلة. رُحنا نتعرف على جين تلو الآخر، والآن ندرك مساراً تلو الآخر، حتــى أصبح لدينــا فكرة غير عادية عــن بيولوجيا السرطــان، وسرعان ما ستكتمــل الخرائط الكاملة للطفرات في الكثــير من أنواع الأورام بتلالها، وأوديتهــا، وجبالها، كمــا سيكتمل تعريــف المسارات الرئيســة الطافرة بالكامــل، لكن كما يقول المثل القديم: هناك جبال خلف الجبال، وبمجرد الانتهــاء من تعريف الطفــرات، تحتاج الجينات الطافــرة إلى أن يُعهد إليها بوظيفــة في الفسيولوجيــا الخلويــة. وسنحتاج إلى شــق طريقنا عبر دورة متجــددة من المعرفة توجــز باختصار دورة المعرفة التــي سبقتها؛ بداية من علم التشريح، ومروراً بعلم وظائف الأعضاء، وانتهاءً بعلم المداواة.

وتمثــل متوالية جينــوم السرطان تشريحــاً وراثيّاً للسرطــان، وكما صنع (فيرتشــو) قفــزة رئيســة مــن تشريــح فيزاليوســ Vesalian إلى التكويــن الفسيولوجــي للسرطان في القرن التاســع عشر، يتعين على العلم القفز من التشريــح الجزيئي إلى التكوين الفسيولوجي الجزيئي للسرطان. وسرعان ما سنعرف ماهيــة الجينات الطافرة، بيد أن التحــدي الحقيقي يتمثل في فهم وظيفة الجينات الطافرة.

سيثــير هذا الانتقــال الإبداعي مــن البيولوجيا الوصفيــة إلى البيولوجيا الوظيفية للسرطان ثلاثة توجهات في طب السرطان:

أولهــا: توجه خاص بعلاج السرطان، فبمجــرد التعرف على الطفرات المحركــة في أي نــوع معــروف من السرطــان، سنحتــاج إلى الشروع في

البحث عن العلاجات الموجهة ضد هذه الجينات، وهذا ليس بأمل خيالي تماماً. فقد دخلت المثبطات الموجَّهة لبعض المسارات الثلاثة عشر الرئيسة الطافرة في الكثير من أنواع السرطان، دخلت بالفعل إلى العالم الإكلينيكي، وبالتالي كان لبعض هذه المثبطات –بوصفها عقاقيرَ فردية– معدلاتُ استجابةٍ معتدلةٌ. ويكمن التحدي حاليّاً في تحديد أي مكونات هذه العقاقير قد تثبط نمو السرطان دون قتل الخلايا الطبيعية.

نشرت صحيفة نيويورك تايمز New York Times في صيف عام 2009 مقالاً لجيمس واتسون James Watson المشارك في اكتشاف بنية الحمض النووي DNA، أحدث تحولاً ملحوظاً في الرأي، ففي شهادته أمام الكونجرس عام 1969، انتقد واتسون الحرب على السرطان، واصفاً إياها بأنها تدخلٌ في غير وقته ومثيرة للسخرية. وبعد مرور أربعين عاماً كان انتقاده أقلَّ حدةً قائلاً: (سنتعرف قريباً على جميع التغيرات الوراثية الكامنة وراء أنواع السرطان الرئيسة التي تعصف بنا. ونحن بالفعل نعرف معظم المسارات الرئيسة إن لم يكن جميعها، والتي تتحرك من خلالها الإشارات المحفزة للسرطان عبر الخلايا. وهناك ما يقرب من 20 عقاراً يعوق إرسال الإشارات، خاضع للاختبار الإكلينيكي بعد أن أظهر –ولأول مرة– إعاقة للسرطان في الفئران. ولقد حصلت القليل من هذه العقاقير –أمثال هيرسيبتين وتارسيفا Tarceva– على موافقة إدارة الأغذية والأدوية الأمريكية Food and Drug Administration، وجارٍ استخدامُها على نطاق واسع).

•••

يتجسَّـد التوجه الثاني الجديد في الوقاية مـن السرطان: اعتمدت الوقاية مـن السرطان حتـى الآن على منهجـين متباينين ومستقطبـين، في محاولة لتعريـف مسببـات السرطـان والتي يمكـن الوقايـة منها. وكانـت هناك دراسـات إنسانية مكثفة وضخمـة في الغالب، تربط ما بين صورة خاصة من السرطان وعامـل الخطورة، مثل دراسة دول Doll وهيل Hill لتعريف السرطان كعامل خطورة للإصابة بسرطان الرئة. كما كانت هناك دراسات معملية لتعريف مسببات السرطان، وذلك على أساس قدرتها على إحداث طفرات في البكتريا أو تحفيز مقدمات السرطان في الحيوانات والبشر، مثل تجربـة بروس إميز Bruce Ames لالتقـاط المطفرات الكيميائية chemical mutagens، أو تعريف مارشال Marshall ووارينز Warrens لبكتريا المعدة الحلزونية H. pylori كسبـب في سرطان المعدة. بيد إن مسببات السرطان المهمـة والتي يمكن الوقاية منها قد تهرب مـن هذا الكشف باستخدام أي الإستراتيجيتـين، وقد تتطلب عوامل خطـورة السرطان دراسات ضخمة للعينة. وكلما كان التأثير متقناً، زادت الحاجة إلى عدد أكبر من مجموعات العينـة.. إن مثل هذه الدراسات التي تمتاز بالضخامة، والصعوبة، وتشكل تحديـاً منهجيّاً، يصعـب تمويلها وإطلاقها. وفي المقابـل ليس من السهولة بمـكان التقـاط العديد من العوامـل المهمة المحفـزة للسرطـان باستخدام التجارب المعملية.

اكتشـف إيفارتس جراهـام Evarts Graham –رغم استيائه– أن دخان التبـغ بوصفه مـن أكثر مسببـات السرطان شيوعـاً، لا يثير سرطـان الرئة بسهولة في الفئران، ولم يسجل الاختبار البكتيري الذي أجراه بروس إميز

مادة إسبستوس asbestos كمُطفر[1] mutagen.

ألقت اثنتان من حالات الجدل الحالية الضوء -بشكل صارخ- على تلك النقاط المظلمة في علم الأوبئة. وفي عام 2000، أشارت الدراسة المعروفة باسم دراسة المليون سيدة، والتي أجريت بالمملكة المتحدة، إلى هرموني الإستروجين والبروجسترون، الموصوفين في علاج استبدال الهرمون لدى السيدات لتخفيف أعراض انقطاع الطمث؛ بوصفهما من عوامل الخطورة الرئيسة لوقوع حالات وفيات بسبب سرطان الثدي موجب هرمون الإستروجين.

يثير هذا الأمر الإحراج من الناحية العلمية؛ فلم يعرف بروس إيميز هرمون الإستروجين كمطفر في الاختبار الذي أجراه، ولم يتسبب الهرمون المذكور في إصابة الحيوانات بالسرطان عند إعطاء جرعات منخفضة منه. لكن كلا النوعين من الهرمون معروفٌ كمنشطات مرضية للنوع الفرعي من سرطان الثدي موجب ER منذ حقبة الستينيات من القرن العشرين.

تحفز جراحة بيتسون Beatson وعقار التاموكسفين حالات سكون المرض في سرطان الثدي، وذلك بإعاقة هرمون الإستروجين. وبالتالي فمن المنطقي أن هرمون الإستروجين خارجي المنشأ قد يكون السبب في إثارة سرطان الثدي. وقد يتنبأ نهج أكثر تكاملاً للوقاية من السرطان -وهو ذلك الذي يضم الرؤى السابقة لبيولوجيا السرطان- بهذا النشاط المحفز

(1) تستطيع الفئران ترشيح الكثير من المكونات المسرطنة للقطران، تحفز مادة الإسبست السرطان وذلك من خلال تكوين ندوب وردّ فعل التهابي في الجسم، بيد أن البكتريا لا تولد مثل رد الفعل هذا، وبالتالي تتميز بمقاومتها (المناعية) لتلك المادة.

للسرطان، ليستبق الحاجة إلى دراسة تضم مليون شخص، وربما كان سبباً في إنقاذ حياة آلاف السيدات.

تمتد جذور الخلاف الثاني أيضاً إلى حقبة الستينيات من القرن العشرين. فمنذ نشر كتاب راشيل كارسون Rachel Carson بعنوان (الربيع الصامت) Silent Spring في عام 1962، ثار جدل حاد بين الناشطين في مجال البيئة حول ما إذا كان الإفراط العشوائي في استخدام المبيدات مسؤولاً جزئيّاً عن ارتفاع معدلات الإصابة بالسرطان في الولايات المتحدة.

أحدثت هذه النظرية جدلاً شديداً، ونشاطاً وفعالية، وحملات توعية للجمهور استغرقت عقوداً من الزمان. لكن على الرغم من مصداقية الفرضية، فإن ظهور مجموعة من التجارب واسعة النطاق على البشر لإدانة التورط المباشر لمبيدات معينة كمسببات للسرطان اتسم بالبطء، ولم تكن الدراسات التي أُجريت على الحيوانات حاسمةً، فلقد اتضح تورط مبيد الـ DDT وأمينوتراي أزول aminotriazole في إصابة الحيوانات بالسرطان عند جرعات عالية منه. بيد أن الكثير من المواد الكيميائية المقترحة كمسببات للسرطان لم تخضع للاختبار.

مرة ثانية، نحن في حاجة إلى منهج متكامل. ومن الممكن أن يمدنا تعريف المسارات النشطة الرئيسة في الخلايا السرطانية بطريقةِ كشفٍ أكثرَ حساسيةً لاكتشاف مسببات السرطان في الدراسات الحيوانية. وربما لا تتسبب مادة كيميائية ما في ظهور السرطان بشكل علني في الدراسات الحيوانية، لكنها قد تُظهر تنشيطاً لجينات ومسارات ذات صلة بالسرطان، وبالتالي تنقل عبء دليل التسرطن المحتمل.

في عـام 2005 أشار طبيب الأوبئة دافيد هنـتر David Hunter في جامعة هارفارد، إلى أن تكامل علـم الأوبئة التقليدي، والبيولوجيا الجزيئية، وعلم الوراثة الخاص بالسرطان، سيـؤدي إلى إحداث طفرة في علم الأوبئة تتميز بقدرة أكبر على التحكم في قدرتها على منع السرطان. يقول هنتر: (ينشغل علـم الأوبئة التقليدي بالعلاقة بين حالات التعرُّض للمرض والنتائج المترتبة علـى السرطـان، والنظر إلى كل مـا يقع بـين السبب (التعرُّضـ) والنتيجة (السرطـان) وكأنه (صنـدوق أسود).. في علم الأوبئـة الجزيئي، (سيَفتَح) طبيب الأوبئـة (الصندوق الأسود)، وذلك بمعاينـة الأحداث الوسيطة بين التعرض وحدوث المرض أو التقدم).

ومثـل الوقاية مـن السرطان، سيجـري أيضاً تجديدُ فحصـ السرطان من خلال الفهم الجزيئي للسرطان، وبالفعل تم تنفيذ ذلك. ويوجز لنا اكتشاف جينـات BRCA في سرطان الثـدي تكامل فحص السرطـان مع علم وراثة السرطـان. وفي منتصـف حقبة التسعينيات من القـرن العشرين، وبناء على التطـورات في العقـد السابق، عزل العلماء اثنين مـن الجينات ذات الصلة، وهما BRCA–1 وBRCA–2، اللذان يعملان على إحداث زيادة هائلة في خطورة تطور سرطـان الثدي، فالسيدة التي يؤوي جسدها طفرة كامنة في BRCA–1 ترتفـع لديها نسبة تطور الإصابـة بسرطان الثدي من 50 إلى 80 % علـى مدار حياتها (كمـا يزيد الجين أيضاً من خطورة الإصابة بسرطان المبيض) بصورة أعلى من معدل الخطورة الطبيعي بثلاث إلى خمس مرات. ويُجرى اليوم دمج اختبارات الكشف عن هذه الطفرة الجينية ضمن جهود الوقايـة.. بدأ فحصـ السيـدات اللاتي تم اكتشـاف إصابتهـن بطفرة في

هذيـن الجينين بشكل مكثف أكثر عـن طريق استخدام تقنيات تصوير ذات حساسية أعلى، مثل التصوير بالرنين المغناطيسي MRI للثدي. أما السيدات المصابات بطفرات BRCA فيمكـن إعطاؤهن عقار التاموكسيفين لتجنب سرطـان الثـدي، وهي الإستراتيجيـة التي أوضحت فعاليتهـا في التجارب الإكلينيكية. بخلاف ذلك، قد تختار السيدات المصابات بطفرات BRCA إجـراء استئصال جذري وقائي للثديين والمبايض قبل تفشي السرطان، وهي إستراتيجية أخرى تعمل على التقليص من فرص تفشي سرطان الثدي، لكن بشكل مأساوي.

لقـد أخبرتني إحدى السيدات الإسرائيليـات المصابات بطفرة BRCA–1 ممـن اخترن هـذه الإستراتيجية بعد تفشـي السرطان في أحـد الثديين أن جزءاً مـن اختيارها يتسم بالرمزية على الأقل. وقالـت: (أنا أطرد السرطان مـن جسدي، ولا يعـدو ثدياي بالنسبة إليّ أن يكونـا مجرد موقع للسرطان، فلم أعد بحاجة إليهما الآن، فهما سبب الإضرار بجسدي، ومصدر تهديد لبقائي على قيد الحياة، ولقد ذهبت للجراح وطلبت منه إزالتهما).

أمـا الاتجاه الثالـث الجديد –وربما الأكثر تعقيـداً– في طب السرطان فهو الدمـج بـين فهمنا للجينـات والمسـارات الشـاذة للتوصل لتفسـير النمط السلوكـي للسرطـان ككل، ومن ثـم إحيـاء دورة المعرفـة، والاكتشاف، والتدخل العلاجي.

ويعد خلود هذه الخلايـا من بين أكثر الأمثلة المثيرة حول النمط السلوكي للخلايـا السرطانية، والذي يتعذر تعليله من خلال تنشيط أي جين أو مسار فردي. حيث يمكن تفسير التكاثر الخلوي السريع، أو كثافة الإشارات المعيقة

للنمـو، أو تكوين أوعية الورم، على نحـو كبير من خلال المسارات الشاذة النشطـة وغير النشطة من أمثـال ras، أو Rb، أو myc في الخلايا السرطانية. بيـد إنه يتعذر على العلماء تفسير كيف تتابـع السرطانات التكاثر على نحو غير نهائي.

تتكاثـر معظم الخلايا الطبيعية، وحتى الخلايـا الطبيعية سريعة النمو، على مدار أجيال عديدة، وبالتالي تستنفد قدرتها على متابعة الانقسام، فما الذي يتيـح لهذه الخلايا السرطانيـة متابعة الانقسام إلى غير نهايـة دون إرهاق أو استنفاد جيل تلو الآخر؟

تشـير إجابة جديدة ومثيرة للجدل عن هذا السؤال إلى أن خلود السرطان يرجع أيضاً إلى التكوين الفسيولوجي الطبيعي. فالأجنة البشرية، والكثير من أجهزة الجسم في البالغين تتمتع بمجموعة ضئيلة من الخلايا الجذعية القادرة علـى التجدد الخالد. فالخلايا الجذعية هي احتياطي التجدد بالجسم، ويمكن لجملـة الدم البشري -علـى سبيل المثال- أن تنشأ مـن خلية جذعية واحدة مكونة للدم وقوية للغاية (تسمى الخلايا الجذعية المكونة للدم)، والتي توجد مدفونة عادة داخل نخاع العظام.

وفي ظـل الظروف الطبيعية ينشـط جزء ضئيل من هـذه الخلايا الجذعية المكونـة للـدم، أما البقيـة فهي في سبات عميـق وهادئ. بيـد أنه في حالة الفقدان المفاجـئ للدم نتيجة التعرض للإصابـة أو للعلاج الكيميائي مثلاً، تستيقـظ الخلايا الجذعية وتبدأ في الانقسـام بخصوبة مذهلة، وتولد خلايا تعمـل على توليـد آلاف مؤلفة من خلايا الدم. وفي غضـون أسابيع، يمكن لخلية جذعية واحدة مكونة للدم تغذية الكائن البشري كله بدم جديد. وبعد

ذلك –ومن خلال آليات غير معروفة حتى الآن– تهدأ ذاتيّاً مرةً ثانيةً وتعود للنوم.

هناك أمر شبيه بهذه العملية، كما يعتقد قلة من الباحثين، يحدث باستمرار في السرطان، أو على الأقل في اللوكيميا. وفي منتصف حقبة التسعينيات من القرن العشرين افترض جون ديك John Dick –وهو عالم بيولوجي كندي يعمل في تورنتو Toronto– أن مجموعةً صغيرةً من الخلايا في سرطانات اللوكيميا تتمتع بهذا السلوك المطلق للتجدد الذاتي. وتقوم (هذه الخلايا الجذعية السرطانية) بدور خزان دائم لتوليد السرطان وإعادة تجديده على نحو مطلق. وعندما يقتل العلاج الكيميائي معظم الخلايا السرطانية، يقوم عدد متبقٍ صغير من هذه الخلايا الجذعية –التي يُعتقد أنها أشد مقاومة للموت– ببعث الحياة من جديد في السرطان وتكرير الإصابة به، مما يسرّع حدوث الانتكاسات الشائعة في المرض بعد تلقي العلاج الكيميائي.

والواقع أن الخلايا الجذعية السرطانية اكتسبت سلوك الخلايا الجذعية السوية بتفعيل الجينات والسبل ذاتها التي تمنح الخلود للخلايا الجذعية السوية فيما عدا أنها– خلافاً للخلايا الجذعية السوية –لا يمكن تسكينها وإدخالها في سُبات فسيولوجي. إذن فالسرطان يحاول، بالمعنى الحرفي تماماً للكلمة، مضاهاة عضو يتجدد، أو لعله يحاول محاكاة الكائن الحي المتجدد، وهذا أشد إثارة للقلق. إن بحث السرطان عن الخلود يعكس بحثنا عن هذا الخلود، وهو البحث الكامن في أجنتنا وفي تجدد أعضائنا. وذات يوم سيُنتج السرطان –إذا نجح– كائناً أكثر من عائله كمالاً بكثير، سيُنتج كائناً مشرباً بالخلود وبدافع الانتشار. وقد يجادل المرء بأن خلايا ابيضاض

الـدم (اللوكيميا) النامية في مختبري والمأخوذة من المرأة التي ماتت منذ ثلاثة عقود بلغت بالفعل هذا الشكل من أشكال (الكمال).

على أقصى الفروض، تثير قدرة الخلية السرطانية على الاستمرار في محاكاة الفسيولوجيا السوية وإفسادها وتحريفها على هذا النحو سؤالاً ينذر بالسوء حـول ماهيـة (الحالة السوية). تقـول كارلا: (السرطان هـو حالتي السوية الجديـدة)، ومن الممكن تماماً أن يكون السرطان هو حالتنا السوية أيضاً وأن يكـون مقدّراً لنـا أصلاً أن نسير بتـؤدة نحو نهاية خبيثـة. والحقيقة أنه مع ازديـاد نسبة المصابـين.بمرض السرطان في بعض البلـدان من شخص واحد من بين كل أربعة أشخاص إلى واحد من بين كل ثلاثة إلى واحد من بين كل اثنـين، سيكون السرطان في الواقع هو الحالـة السوية الجديدة، ولا فرار من ذلـك. ولن يكون السؤال حينئذ ما إذا كنا سنصادف هذا المرض الخالد في مرحلة ما من مراحل حياتنا، بل متى سنصادفه.

حرب أتوسا[1]

(نُعمر إلى مئة عام، ثم نتهاوى في ساعة، مثل سكتة دماغية).

آنا أخماتوفا من قصيدتها الشهيرة في ذكرى الحرب العالمية الأولى

Anna Akhmatova، In Memoriam, July 19, 1914

(لقد حان الوقت.. حان الوقت كي أرحل، كرجل عجوز تُوفي أقرانه ويشعر بالحزن والفراغ الداخلي. شعر كوستوجولتوف Kostoglotov مساء اليوم أن العنبر لم يعد منزله، على الرغم من وجود المرضى القدامى أنفسهم الذين يسألون الأسئلة القديمة ذاتها مراراً وتكراراً كما لو لم يطرحوها من قبل: هل بإمكانهم شفائي أو لا؟ ما العلاجات الأخرى التي بإمكانها مساعدتي؟)

ألكسندر سولجينتسين - رواية عنبر السرطان

Aleksandr Solzhenitsyn, Cancer Ward.

في 17 مايو لعام 1973 –بعد سبعة أسابيع من وفاة سيدني فاربر في بوسطن– وقف حيرام جانز Hiram Gans –صديق قديم– في حفل التأبين لقراءة بعض الأسطر من قصيدة للشاعر الإنجليزي سوينبرن Swinburne بعنوان (حديقة مهجورة (AForsaken Garden:

هنا، الآن، في انتصاره حيث كل شيء يتداعى،

ممدداً فوق الغنائم التي نشرتها يداه،

(1) زوجة ملك الفرس داريوس، وقد ذكر هيرودتس أنها أصيبت بسرطان الثدي وأهملته إلى أن وصل إلى مرحلة التقرح (430 ق.م)

كإله مذبوح فوق مذبحه الغريب،
يستلقي الموت ممدداً.

ربما لاحظ المستمعون المنتبهون انعكاساً غريباً ومتعمداً للشعور باللحظة.. لقد كان السرطان هو الكائن الذي سرعان ما سيلقى حتفه، وسيُلقَى به مُمَدَّد الأيدي والأرجل فوق المذبح كالموت الممدد في القصيدة.

تنتمي هذه الصورة إلى فاربر وعهده، لكن عبقها ما يزال حيّاً بيننا حتى الآن. ففي النهاية يجب على كل سيرة ذاتية مواجهة موت صاحبها، فهل يمكن تصور نهاية السرطان في المستقبل؟ وهل من الممكن القضاء على هذا المرض من أجسادنا ومجتمعاتنا إلى الأبد؟

تكمن الأجوبة عن هذه التساؤلات في بيولوجيا هذا المَرض الرهيب.. لقد اكتشفنا أن السرطان يكمن في الجينات. وتنشأ الجينات الورمية oncogenes عن طفرات في الجينات الأساسية التي تنظم نمو الخلايا، ثم تتراكم هذه الطفرات في هذه الجينات عندما يتلف الحمض النووي DNA بواسطة مسببات السرطان، فضلاً عن الأخطاء العشوائية على ما يبدو في نسخ الجينات عند انقسام الخلايا. ويمكن الوقاية من المسببات، لكن الأخطاء العشوائية تتسم بالخطورة.

إن السرطان عبارة عن خلل في نمونا. وهذا الخلل راسخ في ذواتنا، لا يمكننا أن نخلص أنفسنا من السرطان إلا بقدر ما نستطيع تخليص أنفسنا من العمليات الفسيولوجية التي تعتمد في أجسامنا على النمو: التقدم في السن، والتجدّد، والاستشفاء، والتكاثر.

ويجسِّد العلم رغبة الإنسان في فهم الطبيعة، وتجمع التكنولوجيا بين

هذه الرغبة والطموح في السيطرة على هذه الطبيعة. وهذه دوافعُ متصلةٌ، فالمرء قد يسعى إلى فهم الطبيعة بغرض السيطرة عليها، لكن الدافع للتدخل يرتبـط، على نحـو فريد، بالتكنولوجيـا. فالطب عبارة عـن فن تقني في الأساس، ويستقر في جوهره رغبة لتحسين حياة البشر من خلال التدخل في الحيـاة نفسها.. إن المعركة ضد السرطان تدفـع فكرة التكنولوجيا إلى أبعـد مدى لها من حيث المفهوم، حيـث إن الهدف الذي يتم التدخل من أجلـه يُعد بمنزلة الجينوم الـذي نريده، لكن لا يتضح لدينـا ما إذا كان من الممكـن إحداث تدخل يميز بين النمو الخبيث والطبيعي. فربما كان من غير الممكن أن ينفصل السرطان، هذه الخلايا العدوانية الغزيرة التغلغلية المتكيفة المماثلة لخلايانا وجيناتنا العدوانية الغزيرة التغلغلية المتكيفة، عن أجسامنا، وربما يحدد السرطان الحد الخارجي الأصيل لبقائنا. وبينما تنقسم خلايانا وتتقدم أجسامنا في السن، تتراكم الطفرات على الطفرات بشكل رهيب. ومن الممكن أن يكون السرطان هو المحطة الأخيرة في تطورنا كأحياء.

ويمكن أن تكـون أهدافنا أكثر تواضعاً.. في الطريق إلى مكتب ريتشارد بيتو في أوكسفورد توجد لافتة أعلى الباب تحمل إحدى المأثورات المفضلة لـدى دول Doll: (الموت في سن الشيخوخـة أمر لا مفر منه، لكن الموت قبـل سن الشيخوخة ليس كذلك). تمثل فكرة دول هدفـاً قريباً ومعقولاً جـدّاً لتعريف النجاح في الحـرب على السرطان، فمـن الممكن أن نكون مرتبطـين على نحـو مهلِك بهذا المرض القـديم، ومرغمين على الاشتراك في لعبـة القط والفأر في المستقبل القريب لنوعنـا البشري، لكن إذا أمكننا منع وفيات السرطـان قبل سن الشيخوخة، وإذا أمكننا تمديد اللعبة المرعبة

للعــلاج والمقاومــة والتكرار ومزيد مــن العلاج، فقد تتغــير الطريقة التي ننظــر بهــا إلى هذا المرض القديم، وما نعرفه عن السرطــان قد يمثل انتصاراً تكنولوجيّــاً منقطــع النظير في تاريخنا، فهو يمثل انتصــاراً على خصائصنا الحتمية، أي على جينوماتنا.

•••

ولتصوير ماهية هذا النصر، ننظر في تجربة ريكول أتوسا Recall Atossa، وهي ملكة فارسية كانت مصابةً بسرطان الثدي في عام 500 قبل الميلاد.[1] ولْنتخيل أنها سافرت عبر الزمن، وظهرت وعاودت الظهور في عصر بعد الآخــر، حيث تتحرك عــبر الدورات الزمنية للتاريــخ. ويبقى الورم الذي تحملــه كما هو ثابتاً على الوضع ذاتــه وفي المرحلة عينها. تلخص لنا حالة أتوســا ما حدث من تطــورات في الماضي في عــلاج السرطان والنظر في مستقبله، وكيف حدثت التحولات في علاجها والتكهنات المرتبطة به في الأربعة آلاف سنة الماضية، وماذا سيحدث لها لاحقاً في الألفية الجديدة؟

أولاً: تعود حكايــة أتوسا لعيادة إمحوتب في مصر عام 2500 قبل الميلاد، وقد ابتكر إمحوتب اسماً لمرضها لا نستطيع نطقه حيث كتبه بالهيروغليفية، لقــد وصف تشخيصاً للمرض، لكنه أغلق ملف المرض قائلاً بتواضع: (لا يوجد علاج).

في عــام 500 قبل الميلاد –ومن داخــل بلاطها الخاص– تصف لنا أتوسا بنفسها أكثر شكل بدائي لعمليــة استئصال الثدي على يد عبدها اليوناني.

(1) كما وصفنا سابقاً ليس هناك معلومة موثوقة عن حالة أتوسا، لأن السرطان لم يعرف أو يشخص في عام 500 ق.م

وبعـد مئتي عـام، في تراقيا Thrace، حـدَّد أبقراط اسماً لهـذا الورم هو (كاركنيوس) karkinos، وهـو مـا منح مرضهـا اسماً ستـتردَّد أصداؤه عـبر التاريخ. وفي عـام 168 بعد الميـلاد، افترض كلاوديوس جالينوس Claudius Galen وجـود سبـب كـوني هـو: جرعة جهازيـة مفرطة من العصارة السوداء.. سوداوية melancholia محتجَزَة تفور على هيئة ورم.

وبعد ألف عام، تخلصت أتوسا من العصارة السوداء المحتبَسة، لكن بقي الـورم على نموه، وانتكاسه، وتغلغله، وانتقالـه. ولم يفهم جراحو القرون الوسطى الكثير عن مرض أتوسا، وكانوا يُعملون في سرطانها السكاكين والمباضـع. وقـدّم البعض دم الضفـادع وألواح الرصاصـ وروث الماعز والمياه المقدسة وعجينة الكابوريا والمواد الكيميائية الكاوية كعلاجات.

وفي عـام 1778 –وفي عيـادة جـون هنـتر John Hunter في لندن– تم تشخيصـ المرحلة التي يمـر بها مرضـ أتوسا بأنه سرطان ثـدي موضعي في حالـة مبكـرة، أو سرطان غـازي متقدم في مرحلة متأخـرة. وبالنسبة للتشخيصـ الأول، أوصى هنتر بإجـراء عملية موضعية، وبالنسبة للثاني لم يكن هناك سوى (التعاطف عن بُعد).

وعندمـا عادت أتوسـا للظهور في القـرن التاسع عشـر، واجهت عالماً جديـداً من الجراحة، ففي عيادة بالتيمور التابعة لهالستيد عام 1890، كان التعامل مع سرطان الثدي لديها هو الأجرأ والأكثر حسماً في ذلك الحين: الاستئصـال الجذري باستئصال أكبر مدى للـورم وإزالة عضلات الصدر العميقة والغدد الليمفاوية تحت الإبط والترقوة.

وفي أوائل القرن العشرين، حاول علماء الأورام الإشعاعي طمس الورم

موضعيّاً باستخدام الأشعة السينية. وفي الخمسينيات تمكَّن جيل آخر من الجراحين من الجمع بين الإستراتيجيتين، مع الميل إلى الاعتدال، وتم التعامل مع سرطان أتوسا موضعيّاً باستئصال جزء بسيط من الثدي، أو استئصال الورم متبوعاً بالعلاج بالإشعاع.

وفي السبعينيات ظهرت إستراتيجيات علاجية جديدة، فقد اُتبِعت العملية الجراحية لأتوسا بعلاج كيميائي مساعد مشترك للحد من فرص حدوث انتكاسة. وأشارت اختبارات الورم لديها بأنه إيجابي لمستقبلات الإستروجين، وتم أيضاً استخدام عقار تاموكسيفين، وهو مضاد للإستروجين، لمنع الانتكاس.

وفي عام 1986 اكتُشف أن الورم لديها قد تضخم بسبب Her–2، وبالإضافة إلى الجراحة والإشعاع والعلاج الكيميائي المساعد وعقار تاموكسيفين، تم علاجها باستخدام عقار الهيرسيبتين.

من المستحيل أن نحصي التأثير الدقيق لهذه التدخلات في بقاء أتوسا.. إن المشهد المتغير للتجارب لا يسمح بعقد مقارنة مباشرة بين مصير أتوسا عام 500 قبل الميلاد ومصيرها في عام 1989. بيد أن الجراحة والعلاج الكيميائي والإشعاع، والعلاج الهرموني، والعلاج الموجَّه ربما قد أضاف ما بين سبعة عشر إلى ثلاثين عاماً إلى عمرها. وبتشخيص حالتها في سن الأربعين، من المتوقع على نحو معقول أن تعيش لتحتفل بعيد ميلادها الستين.

وفي منتصف التسعينيات، أصبح للتعامل مع سرطان الثدي لدى أتوسا منعطف جديد.. إن تشخيص حالتها في سن مبكرة وأصولها الأخمينية يثير مسألة ما إذا كانت تحمل طفرة في جينات BRCA–1 أو BRCA–2.

بدأ تعقب جينوم أتوسا، وبالفعل تم العثور على طفرة، ودخلت أتوسا في برنامج فحص مكثف للكشف عن ظهور ورم في ثديها غير المصاب. وكذلك تم إجراء اختبارات لابنتيها أيضاً، وباكتشاف أن نتيجة الاختبار إيجابية بالنسبة لجين BRCA −1، بدأ إخضاعها لفحص مكثف، أو استئصال ثنائي وقائي، أو عقار تاموكسيفين لمنع تطور سرطان الثدي التغلغلي. وبالنسبة لابنتي أتوسا، كانت الآثار المترتبة على الفحص والعلاج الوقائي مثيرةً؛ حيث كشف تصوير الرنين المغناطيسي MRI عن العثور على كتلة صغيرة في إحدى البنتين، ووُجِد أنه سرطان ثدي. وتمت إزالته جراحيّاً في مرحلته المبكرة قبل أن يتحول لورم تغلغلي. أما الابنة الأخرى فاختارت الخضوع لاستئصال ثدي ثنائي، وبعد استئصال ثدييها وقائيّاً، ستعيش حياتها بدون سرطان ثدي.

والآن لننتقل بأتوسا إلى المستقبل، ففي عام 2050 سوف تصل أتوسا في عيادة طبيب الأورام حاملةً معها محرك أقراص محمولاً بحجم الإبهام يحتوي المتوالية الكاملة لجينوم السرطان المصابة به، الذي يحدد كل طفرة في كل جين.. ستكون الطفرات منظمةً في مسارات رئيسة، ومن خلال طريقة حساب لوغاريتمية يمكن تحديد المسارات التي تسهم في نمو وبقاء السرطان لديها. وسيتم توجيه العلاجات ضد هذه المسارات لمنع انتكاسة الورم بعد الجراحة، ثم تعطى توليفةً واحدةً من العقاقير الموجهة. ومن المتوقع أن يتم الانتقال إلى استخدام توليفة أخرى عندما تحدث طفرة في سرطانها، ثم يتم الانتقال مرةً أخرى عندما يطفر السرطان مجدداً، ومن المحتمل أن تتناول نوعاً من الأدوية سواء للوقاية أو العلاج أو للتخفيف

من مرضها طوال حياتها المتبقية.

هذا بــلا شك هو التقدم، لكن قبل الانبهار الكبــير ببقاء أتوسا على قيد الحياة، فإنه يجب النظر إليها برؤية أشمل، فإذا قمنا بتعريض أتوسا لسرطان البنكرياســ النقيلــي في عام 500 قبل الميلاد، فإنه مــن غير المرجح أن تتغير حالتها خلال بضعة أشهر على مدار 25 قرناً من الزمان. وإذا أُصيبت أتوسا بسرطان المرارة الذي يستعصي على الجراحة، فإن بقاءها يتغير هامشيّاً على مر الزمن، بل إن سرطان الثدي نفسه يبدي تغايراً ملحوظاً في النتائج. وإذا انتشر الورم في جسد أتوسا أو كان سلبيّاً بالنسبة لمستقبلات الإستروجين، وسلبيّاً بالنسبة لـHer—2، وغير مستجيب للعلاج الكيميائي، فبالكاد تتغير فرصــ بقائها منذ زمن عيــادة هنتر. وعلى النقيض من ذلــك قم بتعريض أتوســا لمرض اللوكيميــا النقوية المزمنة أو مرضــ هودجكين فسوف تمتد حياتها بمعدل ثلاثين أو أربعين سنة.

يكمن جزء من عدم إمكانية التنبؤ بمسار السرطان في المستقبل في أننا لا نعــرف الأساس البيولوجي لهذا التغاير. كما أنه لا يمكننا حتى الآن، على سبيــل المثال، فهم السبب في اختلاف سرطان البنكرياس أو سرطان المرارة اختلافاً ملحوظاً عن اللوكيما النقوية المزمنة أو سرطان الثدي لأتوسا. لكن المؤكد أنه من غير المحتمل أن تؤدي معرفتنا ببيولوجيا السرطان إلى القضاء التام على السرطان في حياتنا.

وكمــا يقــول دول Doll، وجسدتــه أتوسا، فمن الممكــن أن نركز على إطالــة أمد الحياة بدلاً مــن الاستسلام للموت، ولعل من الأفضل (كسب) هذه الحرب على السرطان بإعادة تعريف معنى النصر.

•••

تثـير الرحلة المضنية لأتوسا سؤالاً ضمنيّاً في هذا الكتاب: إذا كان فهمنا وعلاجنـا للسرطان يتحول جذريّـاً وباستمرار عبر الزمـن، فكيف يمكن استخدام ماضي السرطان للتنبؤ بمستقبله؟

في عـام 1997 قـام مدير المعهـد القومـي للسرطان ريتشـارد كلاوسنر Richard Klausner بالـردِّ على تقارير تفيد بـأن معدل الوفيات بحالات السرطـان كان مخيبـاً للآمال خـلال التسعينيات، وبرَّر ذلـك بأن الحقائق الطبية لعقد واحد من الزمـن تحمل القليل للعقد الذي يليه، وكتب يقول: (إن عَـدد المؤرخين المتميزين أكثر من الأنبياء العظام. ومن الصعوبة بمكان التنبـؤ بالاكتشافـات العلمية، التي غالباً ما يتم الدفـع بها عن طريق رؤى ظاهريـة مستقاة من اتجاهـات غير متوقعة. فعلى سبيـل المثال، لم يكن من السهولة بمكان التنبؤ باكتشاف فلمينج للبنسيلين على الخبز المتعفن والأثر الهائـل المترتب عن هذا الاكتشاف غير المتوقع، مثله في ذلك مثل التوقف المفاجئ لتقنيـة الرئة الحديديـة عندما سمحت التكنولوجيـا المتطورة في تقنيات علم الفيروسات بنمو فيروس شلل الأطفال وإعداد لقاح.

إن أي استقـراء للتاريـخ في الأغراضـ المستقبليـة يفترضـ بيئـة مـن الاستكشاف الإستاتيكي وهذا تناقض.

إن كلاوسنر محق إلى حد ما، فعندما تظهر اكتشافات جوهرية، فغالباً ما تكون ذات تأثير تدريجـي، لكنه تأثير عنيف وتحولي. فالتكنولوجيا تمحو ماضيها، وسرعان ما أثبت التاريخ أن المضاربين الذين اشتروا أسهم الشركة التـي تعمل في مجـال الرئة الحديدية قبل اكتشاف لقـاح شلل الأطفال، أو

العلماء الذين اعتبروا التهاب الرئة البكتيري غير قابل للعلاج بعد اكتشاف البنسلين، كانوا مجرد حمقى.

لكن مع السرطان، حيث لا يلوح علاج بسيط أو عالمي أو نهائي في الأفق -وليس من المحتمل أن يلوح- فإن الماضي يتحاور دوماً مع المستقبل، وتتبلور الملاحظات القديمة على هيئة نظريات جديدة، ويندمج الماضي دوماً في طيات المستقبل.

لقد تمت إعادة تجسيد فيروس راوس Rous، بعد عقود، في صورة جينات مسرطِنة داخلية المنشأ: إن ملاحظة جورج بيستون George Beatson بأن إزالة المبايض تُبطئ من نمو سرطان الثدي، والمستوحاة من حكاية لراعي أسكتلندي، تعود في صورة عقار بمليارات الدولارات يُدعى تاموكسيفين، ومرض (تقيح الدم) لبينيت Bennett، وهو السرطان الذي بدأ به هذا الكتاب، هو أيضاً السرطان الذي ينتهي به الكتاب.

هناك سبب وجيه وراء سرد هذه القصة، فعلى الرغم من تغير مضمون الطب باستمرار، فإن شكله -على ما أظن- ما يزال ثابتاً على نحو يثير الدهشة.. إن التاريخ يتكرَّر، بينما يردد العلم الأصداء. فالأدوات التي سنستخدمها لمحاربة السرطان في المستقبل ستتغير حتماً بشكل كبير، في الخمسين عاماً المقبلة، مما يجعل من الصعوبة بمكان معرفة جغرافيا علاج السرطان والوقاية منه. ومن الممكن أن يسخر أطباء المستقبل من خلطنا لتوليفات بدائية من السموم لقتل أكثر الأمراض الأساسية والتحكمية المعروفة لجنسنا البشري، لكنَّ هناك قيماً ثابتةً في هذه المعركة: الصرامة، والابتكار، والمرونة، والتأرجح بين الانهزامية والأمل، والبحث الدؤوب

عن حلول شاملة، وخيبة الأمل من الهزيمة، والغطرسة.

استخدم الإغريـق كلمة معبرة لوصف الأورام وهي (أونكوس) onkos بمعنى (كتلة) أو (عبء)، كانت الكلمة أكثر إيجازاً مما تصوروا، فالسرطان هو بالفعل عبء مدمَج في الجينوم لدينا، لكن إذا نظرنا إلى ما هو أبعد من تلك اللفظـة اليونانية إلى اللغة الهندية الأوروبية، فـإن أصل كلمة onkos يتغـير، ويتم اشتقـاق كلمة onkos من الكلمة القديمـة nek، وعلى عكس كلمة onkos الثابتة، فإن nek هي الشكل النشط لمعنى (العبء)، فهي تعني الحمـل، أو نقل عبء من مـكان إلى آخر، أو حمل شيء عبر مسافة طويلة ونقله إلى مكان جديد.. إنها لَكَلِمَةٌ بليغةٌ تعكس صورة بلاغية تلتقط قدرة الخليـة السرطانية على الارتحال –الانتشار النقيلي metastasis– فضلاً عن رحلـة أتوسا التي تجسـد الرحلة الطويلة للاكتشـاف العلمي، ويكمن في تلـك الرحلة ذلك الميل البشـري الذي لا فكاك منه نحو الخداع والتشبث بالبقاء والنجاة.

•••

في وقت متأخر بإحدى ليالي ربيع عام 2005، ومع نهاية السنة الأولى من الزمالـة، جلست في غرفة في الطابق العاشر من المستشفى مع امرأة تحتضر في الرمق الأخير تُدعى جيرمين برن Germaine Berne، وهي طبيبة نفسية مرحـة من ولاية ألاباما، أصيبت بغثيان مفاجئ وعنيـف في عام 1999، حتى إنها شعرت كما لو أن هناك قذيفةً أُطلقت من منجنيق. كانت حالتها غـير مستقـرة ومصحوبة بغثيان مـع شعور غامض بالشبـع كما لو كانت تناولـت وجبةً كبـيرةً. ذهبت جيرمـين إلى مستشفى بابتيسـت Baptist

Hospital في مونتجمـري حيث خضعت لسلسـة طويلة من الاختبارات حتـى كشفت الأشعة المقطعية بالكمبيوتر عـن وجود كتلة صلبة حجمها اثنـا عشر سنتيمتراً في مَعِدَتها. وفي 4 يناير عام 2000 فحص طبيب الأشعة هذه الكتلـة الصلبة، واكتشف تحت المجهر وجـود خلايا مغزلية الشكل سريعة الانقسام.. كان الورم الذي غزا الأوعية الدموية واعترض الأنسجة العاديـة هو نوع من أمراضـ سرطانية نادرة تصيـب الأنسجة البنيوية في الجهـاز الهضمي وتدعـى (جيسـت) gastrointestinal stromal tumor (GIST)).

وسرعـان ما تطـور الأمر وسـاءت الحالة، حيث كشفت صـور الأشعة المقطعية عن ظهور بقع في كبدها، وتورمات في العقد اللمفاوية، وانتشار كبير للكتل في الرئة اليسرى.. لقد انتشر السرطان في جميع أنحاء جسدها، مما أدَّى إلى استحالة العلاج الجراحي. وفي عام 2000 لم يكن قد تم التوصل إلى علاج كيميائي فعال مضاد لهذا النوع من الساركوما. قدم لها الأطباء المعالجـون توليفةً من عقاقير العلاج الكيميائـي، وكانوا يراهنون في ذلك علـى عامل الوقت. وقالـت جيرمين: (لقد وقعت علـى رسائلي ودفعت الفواتـير وكتبت وصيتي، فلـم يكن هناك شك في الحكم، فقد صرحوا لي بالعودة إلى المنزل والاستعداد للموت).

في شتـاء 2000، بعد أن تلقَّـت الأنباء المؤكدة بالمـوت، عثرت جيرمين علـى مجموعة من المرضى الذيـن يعانون من الألم ذاته في العالم الافتراضي. كانـت مجموعة من مرضى (الجست) GIST الذيـن يتحدثون مع بعضهم عـن طريق أحد المواقـع الإليكترونية.. كان الموقـع الإليكتروني –مثله في

ذلــك مثل معظــم المدونين عليه- يمتلــئ بمحتويات غريبــة يغلفها جو من الاحتضــار وأناس يائسين يسعون وراء علاجــات يائسة. لكن في أواخر أبريل انتشــرت كالنار في الهشيم أنباء عن عقــار جديد عبر هذا المجتمع، وكان هذا الدواء الجديد ليس سوى جليفيك Geelvec أو imatinib، وهو نفس المادة الكيميائية التي اكتشف دراكر Druker أنها تتسم بالفعالية ضد اللوكيميا النقوية المزمنة. يرتبط الجليفيك ببروتين Bcr–bcl ويعطله، لكن هذه المادة تعمــل أيضاً على تعطيل إنزيم تيروزيــن كيناز tyrosine kinase يُعرف باسم c–kit. وكما يؤدي Bcr–abl إلى حث الخلايا السرطانية على الانقسام والنمو في اللوكيميا النقوية المزمنة، فإن c–kit جين محرك في ورم GIST، وفي التجــارب الأولى اتضح أن جليفيك نشــط إكلينيكيّاً بشكل ملحوظ ضد c–kit، وبالتالي ضد ورم GIST.

بذلت جيرمين ما بوسعها ليتــم تسجيلها في واحدة من هذه التجارب، وكانــت -بحكم طبيعتها- مقنِعــة للغاية، وقادرة علــى التملق والإلحاح والتسول والطلــب، ومنحها مرضها الجرأة. (قالت لي ذات مرة: عالجني أيها الطبيب وسوف أرسلك إلى أوروبا، لكنني لم أقبل عرضها بكل أدب). شقــت طريقها إلى مستشفى تعليمي حيــث يتم إعطاء المرضى العقار على سبيل التجربة. وبمجرد تسجيلها أثبت جليفيك فعاليته، حتى إن الأطباء لم يجــدوا جدوى من علاج مرضى ورم GIST باستخدام الأقراص الدوائية الوهمية.

بــدأت جيرمين تنــاول العقار الجديــد في أغسطــس 2001، وبعد شهر بدأت الأورام في الانحسار بمعدل مذهل، وعادت إليها طاقتها، واختفت

أعراض الغثيان، وبدت وكأنها بُعثت من بين الأموات.

لقد كان شفاء جيرمين معجزة طبية، وتناولت الصحف في مونتجمري قصتها. وراحت جيرمين تبذل النصح لضحايا السرطان الآخرين، كان الدواء يتعامل مع السرطان، وكتبت تقول: هناك سبب للتحلي بالأمل، وحتى إن لم يكن هناك علاج يلوح في الأفق، سيظهر جيل جديد من الأدوية لمكافحة السرطان، وسوف يدخل جيل آخر منعطفاً جديداً.

وفي صيف 2004 –وبينما كانت جيرمين تحتفل بالذكرى السنوية الرابعة لشفائها غير المتوقع– نمت خلايا الورم لديها فجأة مقاومةً لعقار جليفيك، وعادت الكتل الصلبة إلى الظهور مجدداً بعد أن ظلت كامنةً لمدة أربع سنوات، وخلال أشهر، انتشرت الكتل في معدتها، والعقد الليمفاوية، والرئتين، والكبد، والطحال، وعاد الغثيان بقوة كما في المرة الأولى، وامتلأت بطنها بالسوائل الخبيثة.

راحت جيرمين –التي تتميز بأنها واسعة الحيلة كالعادة– تجوب أرجاء الشبكة العنكبوتية، وعادت إلى مجتمعها الافتراضي المؤقت المكون من مرضى GIST طلباً للمشورة، واكتشفت أن هناك عقاقيرَ أخرى (الجيل الثاني من نظائر جليفيك) ما تزال في طور التجربة في بوسطن وغيرها من المدن.

وفي عام 2004، سجلت جيرمين اسمها عبر الهاتف في تجربة تسمى SU11248 كانت قد بدأت في فتح الباب لتسجيل المتطوعين منذ فترة قصيرة في مستشفى فاربر.

قدم الدواء الجديد استجابة مؤقتة، ولم يدم نجاحه طويلاً، وبحلول فبراير

عــام 2005، خرج سرطان جيرمين عن نطاق السيطرة، وصار ينمو بسرعة كبيرة لدرجة أنها تمكنت من تسجيل وزنه بالرطل عند وقوفها على الميزان في كل أسبـوع. وفي نهايـة المطاف، جعل الألم مـن المستحيل عليها حتى المشي من سريرها إلى الباب، وكان عليها أن ترقد في المستشفى.

لم يكن لقائـي مع جيرمين في ذلك المساء لمناقشـة الأدوية والعلاجات، لكنه كان محاولة لإجراء مصالحة صادقة بينها وبين حالتها الطبية.

وكالعـادة تفوقـت علـيّ في هـذا الصدد، فعندمـا دخلـتُ إلى غرفتها للحديـث عن الخطـوات المقبلـة، لوَّحتْ بيدهـا في الهواء بنظـرة حادة ألجمتني، وأخبرتني أن أهدافها صارت بسيطة الآن: لا مزيد من التجارب، لا مزيد من الأدوية.

لم تتســم السنوات الســت التي عاشتها على قيد الحيــاة في الفترة ما بين 1999 و2005 بالركـود، وإنمـا أكسبتها حـدةً ووضوحاً وتطهـيراً.. لقد قطعت علاقتهـا بزوجها، ووطـدت علاقتها بأخيها الـذي يعمل طبيب أورام، وترعرعت ابنتها، التي كانت في سن المراهقة في عام 1999، والآن صــارت طالبــةً ناضجةً بالسنــة الثانية في كلية بوسطـن. وأصبحت عوناً وسنـداً لها، ومن المقربات إليها، وممرضة لهـا في بعض الأحيان، وأقرب صديقة لقلبها. (قالت جيرمين: السرطـان يقطع أوصال بعض العائلات، ويبنــي أوصال البعض الآخـر، وفي حالتي نجح السرطان في عمل الأمرين معاً).

أدركت جيرمين أن المهلـة شارفت على الانتهاء، فأرادت أن تذهب إلى ولاية ألاباما، إلى بيتها، لتقابل الموت الذي توقعته في عام 1999.

•••

عندما تذكـرت تلك المحادثة الأخيرة مع جيرمـين، وهي محرجة بما فيه الكفايـة، بدت الأفعال أكثر وضوحاً مـن الكلمات: غرفة في المستشفى، مفعمة برائحة المطهرات والصابون النفـاذة، والضوء الفولاذي الكئيب، وطاولـة خشبية جانبية ذات عجـلات، تكدست فوقها الحبوب والكتب وقصاصـات الصحف وطلاء الأظافر والمجوهـرات والبطاقات البريدية، كانـت غرفتهـا مزينة بصور جميلـة على الحائط تعرض بيتها الجميل في مونتجمري، وأخرى لابنتها وهي تحمل بعض الفاكهة من حديقتها، جرة من البلاستيك مليئة بحفنة من عباد الشمس تطفو على طاولة بجانبها.

كانـت جيرمين -كمـا أتذكرها- تجلـس على السريـر، وتتدلى إحدى ساقيهـا إلى أسفل، وهي ترتدي ملابس غريبة الأطـوار كالمعتاد، وتمسك بمجموعة كبيرة مـن الملابس وبعض قطع كبـيرة وغريبة من المجوهرات. كانـت قد مشطـت شعرهـا بعناية، وبـدت بمظهر رسمـي متجمد وفي أحسـن حال لصورة شخص في المستشفى ينتظـر الموت. وبدت راضية، وضحكـت ومزحت، جاعلةً مسألـة تعليق أنبوب أنفي مَعِـدي لها أمراً سهـلاً وجليلاً. وبعد مرور عدة سنوات، عنـد كتابة هذا الكتاب، هل لي أن أضع في النهاية -من خـلال الكلمات- السبب الذي جعل هذا اللقاء مؤرقـاً لي وأشعرني بالانكسار: لماذا بدت معاني الإشارات في تلك الغرفة أكـبر من الحياة؟ لماذا بدت الأشيـاء مثل الرموز؟ لماذا بدت جيرمين نفسها كممثـل يلعـب دوراً مـا؟ أدركت أن لا شـيء كان عرضيّـاً.. لقد كانت خصائصـ جيرمين وسماتها العفوية المندفعة مثل الاستجابات الانعكاسية

تقريباً لمرضها. فقد كانت ملابسها فضفاضةً وزاهيةً؛ لأنها كانت كشرك للورم الذي في بطنها، وكانت قلادتها الكبيرة تجذب الأنظار بعيداً عن السرطان الذي أصابها. وكانت غرفتها مقلوبة رأساً على عقب بالحلي والصور، وجرة مليئة بورود المستشفى، والبطاقات المعلقة على الجدران، لأنه بدون كل ذلك كانت ستنحدر إلى هوة التخفي الباردة بأي غرفة أخرى في أي مستشفى آخر. لقد تركت ساقها لتتدلى على الأرض، لتظهر على شكل زاوية؛ لأن الورم قد وصل إلى عمودها الفقري، وبدأ يشل ساقها الأخرى، مما يجعل من المستحيل عليها الجلوس بأي طريقة أخرى.. درست فكرة عدم الاكتراث الذي انتابها، واسترجعت نكاتها. لقد حاول مرضها أن يصل بها إلى مرحلة الإذلال، وأن يؤدي بها إلى المجهول ويجعلها مفتقرةً إلى روح الدعابة، وأن تموت ميتة قبيحة في غرفة في مستشفى بارد لدرجة التجمد على بعد أميال بعيداً عن منزلها، فأرادت أن ترد بشيء من الانتقام في محاولة منها للتقدم ولو خطوة واحدة إلى الأمام، في محاولة لخداع الموت. كان الموقف وكأنك تشاهد شخصاً أُغلقت أمامه جميع الطرق في لعبة الشطرنج، ففي كل مرة تحرك فيها مرض جيرمين فارضاً قيوداً جديدةً مرعبةً عليها، تحركت هي الأخرى في الاتجاه المضاد.. لقد كان الأمر وكأنه لعبة كئيبة منوِّمة، لعبة أودت بحياتها، فتهرب من ضربة لتتلقى الأخرى. كانت تجسد شخصية الملكة الحمراء Red Queen في كتاب كارول التي ظلت تركض بكل ما أوتيت من قوة كي تبقى في المكان عينه. بدت جيرمين في ذلك المساء وكأنها توصلت إلى شيء أساسي في كفاحنا ضد مرض السرطان، أو بلفظ أدق،

لمواكبة هذا الداء. وثمة حاجة إلى الاستمرار في إستراتيجيات الاختراع وإعادة الاختراع والتعلم والتناسي.. حاربت جيرمين هاجس السرطان بشدة وجنون وبراعة وحماسة، متحديةً إياه بشراسة وبطاقة أجيال من الرجال والنساء الذين حاربوا السرطان في الماضي وسوف يحاربونه في المستقبل. وقادها سعيُها الحثيث وراء العلاج إلى رحلة لا حدود لها، بدءاً من المدونات على شبكة الإنترنت إلى المستشفيات التعليمية، والعلاج الكيميائي والتجارب الإكلينيكية في جميع أنحاء البلاد، في مشهد بائس ويائس ومقلق أكثر مما كانت تتصور أو تتخيل في أي وقت مضى.

لقد استخدمت كل ذرة من طاقتها في السعي وراء العلاج، وتعبئة وإعادة تعبئة نفسها حتى الرمق الأخير من شجاعتها وإرادتها وخيالها حتى وصلت إلى المساء الأخير، حيث كانت تُحدّق في مخزن دهائها ومرونتها فوجدته فارغاً، وفي تلك الليلة دفعت نفسها بالكرسي حتى وصلت إلى الحمام وقد علقت حياتها على خيوط واهية، واستدعت جميع قواها وكرامتها، كما لو أنها قد اختزلت جوهر حرب استمرت على مدار أربعة آلاف سنة.

- سيدهارتا موخيرجي - يونيو 2010

• شكر وتقدير

إنني أديـن بالشكر لأناس كثيرين، منهم زوجتي سارة زي Sarah Sze، التـي كان إيمانها الصادق وحبها الحقيقي وصبرها الذي لا يفتر مداداً لهذا الكتـاب. وابنتـاي ليلا وآريـا Leela and Aria، اللتان غالبـاً ما كان هذا الكتاب أخاً منافساً لهما، واللتان أخلدتا نائمتين في ليال كثيرة على صوت أصابعـي وهي تنقر لوحة المفاتيح لتستيقظا في صباح اليوم التالي لتجداني مـا زلت أكتب. ووكيلتـي سارة شالفانـت Sarah Chalfant، التي قرأت مقترحاتي مسودةً بعد مسـودة وعلقت عليها والمحررة نان جراهام Nan Graham التي بدأت أتواصل معها بـ(التخاطر العقلي) والتي تزين أفكارها كل صفحة من صفحات الكتاب. وقرائي الأوائل: نيل براير Nell Breyer، وآمـي والدمـان Amy Waldman، ونيل موخرجـي Neel Mukherjee، وأشـوك راي Ashok Rai، وكيم جوتشاو Kim Gutschow، وديفيد سيو David Seo، وروبـرت بروستـين Robert Brustein، وبراسانت أتلوري Prasant Atluri، وإيريـز كالـير Erez Kalir، ويـاريـف هوفراس Yariv Houvras، وميتـزي أنجيل Mitzi Angel، وديانا بينارت Diana Beinart، ودانيـال ميناكـر Daniel Menaker. والعديد مـن الناصحين والمشاركين في المقابـلات –لا سيما روبـرت مايـر Robert Mayer– الذين كان لهم دور بالغ الأهميـة في تطور هذا الكتاب. ووالـداي سيبسوار Sibeswar وتشاندانا موخرجي Chandana Mukherjee وأختي رانو باتاشاريا Ranu

Bhattacharyya وأسرتهـا، الذيـن ضاعت عليهم الإجـازات واللقاءات العائلية بسبب هذا الكتاب، وشيا–منج Chia–Ming وجودي زي Judy Sze اللذان قدما العون والمساعدة خلال زياراتي المتكررة إلى بوسطن.

كما هو الحال مع أي كتاب من هذا القبيل، يعتمد هذا العمل أيضاً على الأعمال السابقة للآخريـن، ومنها كتاب سوزان سونتاج Susan Sontag البارع المعنــون المرض كاستعارة Illness as Metaphor، وكتاب ريتشارد رودز Richard Rhodes المعنــون صنع القنبلة الذرية The Making of the Atomic Bomb، وكتــاب ريتشارد ريتج Richard Rettig المعنون الحرب على السرطــان Cancer Crusade، وكتاب بــارون ليرنر Barron Lerner المعنون حروب سرطان الثــدي The Breast Cancer Wars وكتاب ناتالي أنجــير Natalie Angier المعنــون وساوس طبيعيــة Natural Obsessions، وكتــاب لويس توماس Lewis Thomas المعنون حيوات خلية The Lives of a Cell، وكتــاب جورج كريــل George Crile المعنون كيف كان The Way It Was، وكتــاب آدم ويشــارت Adam Wishart المعنون واحد من كل ثلاثــة One in Three، وكتــاب ألكسنــدر سولجينتســين Aleksandr Solzhenitsyn المعنون عنبر السرطان Cancer Ward، وكتاب ديفيد ريف David Rieff المعنــون السباحــة في بحر المــوت Swimming in a Sea of Death الــذي يسرد ذكريات أليمة، وكتاب روبرت بازيل Robert Bazell المعنــون Her–2، وكتــاب روبــرت واينــبرج Robert Weinberg المعنون المسارعــة إلى بدايــة الطريــق Racing to the Beginning of the Road، وكتــاب هارولــد فارموســ Harold Varmus المعنون فــن وسياسة العلوم

The Art and Politics of Science، وكتــاب مايــكل بيشــوب Michael Bishop المنعــون كيفيــة الفــوز بجائــزة نوبــل How to Win the Nobel Prize، وكتاب ديفيــد ناثان David Nathan المعنون ثورة علاج السرطان The Cancer Treatment Revolution، وكتاب جيمس باترسون James Patterson المعنــون المرض الرهيــب The Dread Disease، وكتاب توني جــوت Tony Judt المعنون ما بعد الحرب Postwar. وقد استعنت بالعديد من الأرشيفــات والمكتبات كمصــادر أولية لهذا الكتــاب، ومنها أوراق ماري لاسكــر، وأوراق بينو شميــت Benno Schmidt، وأوراق جورج بابانيكــولاو George Papanicolaou، ومجموعــة أوراق وعينــات آرثــر أوفدرهايــد Arthur Aufderheide، وأوراق وِلْيــم هولستيــد William Halsted، وأوراق روز كوشــنر Rose Kushner ووثائــق التبغ في جامعة كاليفورنيا بسان فرانسسكو، وأوراق إيفارتس جراهام Evarts Graham، وأوراق ريتشارد دول Richard Doll، وأوراق جوشوا ليدربيرج Joshua Lederberg وأوراق هارولــد فارموس Harold Varmus، ومكتبة بوسطن العامــة، ومكتبــة كاونتوي للطــب، ومكتبات جامعــة كولومبيا، وصور سيــدني فاربر الشخصية ومراسلاته التي تتقاسمها عدة مصادر من ضمنها ابنــه توماس فاربر Thomas Farber. وقرأ المخطوطة أيضاً كل من روبرت مايــر، وجــورج كانيلوســ George Canellos، ودونالد بــيري Donald Berry، وإميل فرايرايشــ Emil Freireich، وآل نودسون Al Knudson، وهارولــد فارموس، ودينيس سلامــون Dennis Slamon، وبرايان دراكر Brian Druker، وتوماس لينش Thomas Lynch، تشارلز سويرز Charles

Sawyers، وبيرت فوجلستين Bert Vogelstein، وروبرت واينبرج، وإد جِلمان Ed Gelmann، الذين ساهموا بالتصحيحات والتعديلات في نص هذا الكتاب.

وقدم هارولد فارموس، على وجه الخصوص، تعليقات وشروح مدهشة وثاقبة على الكتاب، وكان رمزاً للسخاء غير العادي الذي وجدته من العلماء والكتاب والأطباء.

ووفر ديفيد سكادين David Scadden وجاري جيليلاند Gary Gilliland بيئة المختبر الملائمة في هارفارد. وقدم إد جلمان ، وريكاردو دالا فافيرا Riccardo Dalla–Favera، وكوري ومايكل شين Cory and Michael Shen لي (وطناً) أكاديميّاً جديداً في جامعة كولومبيا؛ حيث أتممت هذا الكتاب. ووفر منتدى معهد ريمارك (الذي كنت زميلاً له) تحت إشراف توني جوت بيئة فريدة للمناقشات التاريخية. وُلدت فكرة هذا الكتاب في شكله الحالي وأنا أجلس على ضفاف بحيرة بلورية في السويد خلال انعقاد أحد هذه المنتديات. وقد حرّر الكتاب كل من جيسون روثاوسر Jason Rothauser وبول وايتلاتش Paul Whitlatch وجيمي وولف Jaime Wolf وتحققوا من البيانات والأرقام الواردة فيه. وقامت ألكسندرا تروت Alexandra Truitt وجيري مارشال Jerry Marshall بالبحث عن الصور والحصول على حق إعادة نشرها.

• حواش

vii Susan Sontag, Illness as Metaphor and AIDS and Its Metaphors (New York: Picador, 1990), 3.

• تمهيد

1 Diseases desperate grown: William Shakespeare, Hamlet, Act IV, Scene III.
1 Cancer begins and ends with people: June Goodfield, The Siege of Cancer (New York: Random House, 1975), 219.
4 In Aleksandr Solzhenitsyn's novel: Aleksandr Solzhenitsyn, Cancer Ward (New York: Farrar, Straus and Giroux, 1968).
5 Atossa, the Persian queen: Herodotus, The Histories (Oxford: Oxford University Press, 1998), 223.
6 (The universe,) the twentieth-century biologist: John Burdon Sanderson Haldane, Possible Worlds and Other Papers (New York: Harper & Brothers, 1928), 286.

المسرد

Acute lymphoblastic leukemia اللوكيميا الليمفاوية الحادة: نوع من سرطان كرات الدم البيضاء يؤثر على السلالة الليمفاوية لكرات الدم.

Acute myeloid leukemia اللوكيميا النقوية الحادة: نوع من سرطان كرات الدم البيضاء يؤثر على السلالة النقوية لكرات الدم.

Apoptosis الموت الخلوي المبرمج: عملية منظمة لموت الخلايا تحدث في معظم الخلايا متضمنةً تتابعات محددة من الجينات والبروتينات.

Carcinogen مسبِّب السرطان: عامل مسبب أو محفز للسرطان.

Chimeric gene جين خيمري: جين ينشأ عن خلط جينين معاً حيث يمكن أن يكون الجين الخيمري نتاج إزفاء طبيعي أو يمكن أن يخضع لهندسة وراثية في المختبر.

Chromosome كروموسوم: بنية داخل خلية تتكون من حمض DNA وبروتينات حيث تخزن المعلومات الوراثية.

Cytotoxic سام للخلايا: قاتل الخلايا، وعادة ما يُشار به إلى العلاج الكيميائي الذي يعمل من خلال قتل الخلايا، لاسيما الخلايا سريعة الانقسام.

DNA: الحمض النووي الريبوزي منقوص الأوكسيجين، وهو عبارة عن مادة كيميائية تحمل المعلومات الوراثية في كل الكائنات الخلوية، ويوجد عادة في الخلية في صورة جديلتين مقترنتين متكاملتين. وكل جديلة عبارة عن سلسلة كيميائية مكونة من أربع وحدات كيميائية –

تسمى اختصاراً A وC وT وG. ويتم حمل الجينات في صورة (شفرة) جينية في الجديلة strand في حين يتم تحويل المتوالية sequence (نسخها) إلى حمض RNA ثم ترجمتها وراثيّاً إلى بروتينات.

Enzyme إنزيم: بروتين يسرِّع من التفاعل الحيوي الكيميائي.

Gene جين: وحدة وراثة، عادة ما تتكون من تمدد لحمض DNA يشفِّر بروتيناً أو سلسلة RNA (في حالات معينة، يمكن حمل الجينات في صورة RNA).

Genetic engineering الهندسة الوراثية: القدرة على معالجة الجينات في الكائنات لخلق جينات جديدة أو إدخال جينات في كائنات مغايرة (مثل جين بشري في خلية بكتيرية).

Genome الجينوم أو مجموعة العوامل الوراثية: المجموعة الكاملة لكل الجينات داخل الكائن الحي.

Incidence معدل الوقوع أو الحدوث: في علم الأوبئة؛ عدد (أو نسبة) المرضى الذين تم تشخيص حالاتهم بمرض ما في فترة زمنية معينة. وهو يختلف عن معدل التفشي Prevalence لأن الحدوث يعكس معدل التشخيص الجديد.

Kinase كيناز: إنزيم بروتيني يربط مجموعات الفوسفات ببروتينات أخرى.

Metastatic سرطان نقائلي أو نقيلي: سرطان ينتشر فيما وراء الموقع الموضعي الأصلي له.

Mitosis الانقسام الفتيلي: انقسام خلية واحدة لتكوين خليتين ويحدث

في معظم أنسجة الجسم لدى البالغين (وهو يختلف عن الانقسام الاختزالي meiosis، الذي يولد خلايا جنسية في المبيض والخصيتين).

Mutation طفـرة: تغـير في البنية الكيميائية لحمض DNA. ويمكن أن تكـون الطفرات ساكنة silent؛ بمعنى أكـثر تحديداً يمكن ألا يؤثر التغير في أي وظيفـة من وظائف الكائن الحي، أو يمكن أن تؤدي إلى تغير في وظيفة أو بنية الكائن الحي.

Neoplasm ورم ، Neoplasia تكون الورم: اسم بديل للسرطان.

Oncogene الجين الورمي: جـين مسبب أو محفز للسرطان. إن التنشيط أو التعبـير المفرط لطليعة الجـين الورمـي proto–oncogene (انظر أدناه) يحث على تحويل خلية طبيعية إلى خلية سرطانية.

Prevalence معـدل التفشي: في علم الأوبئة، عـدد (أو نسبة) المرضى المصابين في أي فترة زمنية معينة.

Primary prevention الوقايـة الأوليـة: وقايـة تستهـدف تجنب تطور المرض، وعادة ما يتم ذلك عن طريق مهاجمة سبب المرض.

Prospective trial تجربـة استشرافية أو مستقبليـة: تجربة يتم فيها متابعة مجموعـة من المرضى مع مرور الوقت (مقابل الأثر الرجعي حيث يتم تتبع مجموعة من المرضى بأثر رجعي).

Protein بروتين: مادة كيميائية يتكون مركزها من سلسلة من الأحماض الأمينية التي تنشأ عند ترجمة جين وراثيّاً. تقوم البروتينات بتنفيذ مجموعة مـن الوظائف الخلويـة، بما في ذلـك ترحيـل الإشارات، وتوفـير الدعم البنائـي، وتسريع التفاعلات الحيوية الكيميائية. وعادة ما (تعمل) الجينات

عـن طريق خطة عمل للبروتينات، ويمكن تعديـل البروتينات كيميائيّاً عن طريق إضافـة مواد كيميائية صغيرة مثل مركبـات الفوسفات أو مركبات السكر أو الدهون.

Proto–oncogene طليعـة الجـين الورمي: أو نذير الجـين الورمي. من الناحيـة النمطية، تكون طليعة الجينات الورمية عبـارة عن جينات خلوية طبيعيـة تصاب بالسرطان عندما يتم تنشيطها بواسطة طفرة أو تعبير وراثي مفرط. تقـوم طليعة الجينات الورمية عادة بتشفـير البروتينات التي ترتبط بنمـو الخلايا وتمايزها. وتشتمل أمثلـة طليعة الجينات الورمية على كل من ras و myc.

Randomized trial تجربـة عشوائيـة: تجربـة يتم فيهـا تعيين مجموعات العلاج والمقارنة عشوائيّاً.

Retrovirus فيروسـ قهقري: فيروسـ RNA يحتفظ بجيناته في صورة RNA وهو قـادر، بفضل إنزيم النسخ العكسـي reverse transcriptase، على تحويل جيناته من RNA إلى DNA.

Reverse transcriptase إنزيم النسخ العكسي: إنزيم يحول سلسلة RNA إلى سلسلة DNA. والنسخ العكسي هو خاصية للفيروسات القهقرية.

RNA الحمضـ النووي الريبـوزي: مادة كيميائية تـؤدي عدة وظائف في الخليـة، بمـا في ذلك العمل (كرسالـة وسيطة) للجين ليصبـح بروتيناً. تستخدم بعضـ الفيروسات أيضاً حمضـ RNA وليس DNA للاحتفاظ بجيناتها (انظر الفيروس القهقري retrovirus، أعلاه).

Secondary prevention الوقاية الثانوية: إستراتيجيات وقاية تهدف إلى

الكشـف المبكر عن المرض، ويكون عـادة عن طريق فحص نساء ورجال بلا أعراضـ. وتعمل إستراتيجيات الوقاية الثانويـة على مهاجمة المراحل المبكرة للمرض قبل ظهور أعراضه.

Transfection العدوى بالنقل: إدخال DNA إلى خلية.

Transgenic mice فئـران متحـورة وراثيّـاً: فئـران يتم تغيـير جيناتها اصطناعيّاً.

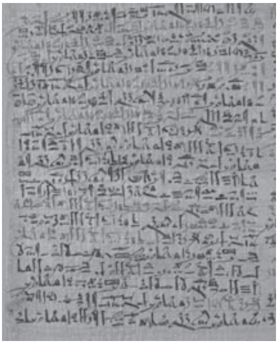
Translocation (of a gene) إزفـاء (جـين): إعـادة الصـاق جـين من كروموسوم بآخر.

Tumor suppressor gene الجـين المثبـط للورم (ويُطلـق عليه أيضاً اسم مضاد الجين الورمي anti–oncogene): يعزز هذا الجين، عند تعطيله تماماً، تحـول الخلية لتصبح خلية سرطانية. وعادة مـا تعمل الجينات المثبطة للورم علـى حماية الخلية من التقـدم نحو السرطان، وعندمـا تحدث طفرة لهذا الجـين فتتقلصـ وظيفته أو تُفقد، يمكـن للخلية أن تتقـدم نحو السرطان، وعادة ما يحدث هذا بالاتحاد مع التغيرات الجينية الأخرى.

Two–hit hypothsis فرضية الضربتين: نظرية مفادها أنه بالنسبة للجين المثبط للورم، تتقدم الخلية نحو السرطان عندما تتعطل النسختين السليمتين وظيفيـاً للجـين. Virus فيروس: كائن حـي دقيق غير قادر علـى التكاثر بمفـرده، في حـين أنه بمجرد إصابتـه للخلية يستطيع تكويـن ذرية. وتأتي الفيروسـات في أشكال شتى، منها فيروسـات DNA وفيروسات RNA. ويتكون لب الفيروسات مـن DNA أو RNA، مغلفاً ببروتينات، ويمكنها أن ترتبط بغشاء خارجي مكون من دهون وبروتينات.

صور وأحداث

• الأخلاط والأورام



تــم العثــور عــلى أول وصــف طبــي لمــرض السرطان في نص مصري يرجع إلى سنة 2500 قبل الميلاد: (ورم بارز في الصدر.. كما لو كان كرة من اللفائف). وقد دون الكاتب القديم في مناقشته للعلاج: (لا يوجد).



حــاول عالم التشريــح أندريــاس فيزاليوس (1514 – 1564) أن يكتشــف مصدر العصارة الســوداء، وهــي عبــارة عــن الســائل الــذي اعتقد أنه المســؤول عن الإصابة بالسرطان. لــم يتمكــن فيزاليــوس من الوصــول إلى ذلك المصدر. ولذا أجرى بحثاً جديداً حول الســبب الحقيقي للسرطان وعلاجه.



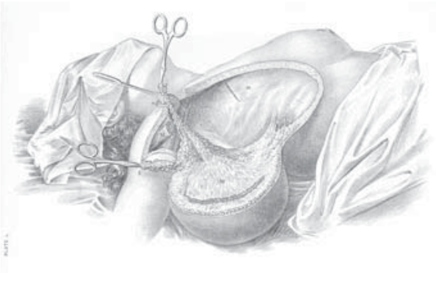
هاجــم جراحو العصور الوســطى السرطان باستخدام الطرق الجراحية البدائية. ووصف لنــا يوهانس ســكيولتيتوس (1595 – 1645) عمليــة اســتئصال ثــدي باســتخدام النــار والحمض والأربطة الجلدية.

• ظهور الجراحة الجذرية



أجرى الجراحون عمليات أكثر عنفاً فيما بين عامي 1800 و1900 لمهاجمة جذور السرطان في الجسم. وفي التسعينيات من القرن التاسع عشر، أجرى ويليام ستيوارت هالستيد في جامعة جونز هوبكنز عملية الاستئصال الجذري للثدي؛ وهي عملية لإزالة الثدي والعضلات الموجودة تحته والعقد الليمفاوية المتصلة به.





كتب هالستيد: (كانت المريضة امرأة شابة وكرهت تشويه جسدها. قدّم لنا هالستيد مريضة نموذجية في هذا النقش. عادةً ما كانت المريضات الحقيقيات المصابات بالسرطان عبارة عن نساء كبيرات في السن مصابات بأورام ضخمة، ولم يكن يستطعن تحمّل هذا الاستئصال الجذري).

• أسلحة جديدة في المعركة



عندما اكتشف كل من ماري وبيير كوري عنصر الراديوم (المشع)، بدأ أطباء الأورام والجراحون في تسليط جرعات عالية من الراديوم على الأورام. لكن الإشعاع نفسه كان مسبباً للسرطان؛ فقد ماتت ماري كوري من اللوكيميا التي نجمت عن تعرضها للأشعة السينية لعشرات السنين.



خلال الحرب العالمية الثانية، تعرض ميناء باري في إيطاليا إلى مئات الأطنان من غاز الخردل خلال غارة جوية. دمّر الغاز كريات الدم البيضاء الطبيعية في الجسم، ما دفع اختصاصيو علم الأدوية إلى التفكير في استخدام مادة كيميائية مشابهة لقتل الخلايا السرطانية في كريات الدم البيضاء. وأوحت الحرب، بكل بساطة، باستخدام العلاج الكيميائي لتبدأ الحرب الكيميائية على الخلايا السرطانية.



اكتشف سيدني فاربر في عام 1947 نظيراً لحمض الفوليك يُدعى أمينوبترِين عمل على قتل الخلايا سريعة الانقسام في نخاع العظم. وباستخدام الأمينوبترين، حقق فاربر فترات سكون متقطعة في مرض اللوكيميا الليمفاوية الحادة. وكان روبرت ساندلر البالغ من العمر عامين أحد أوائل مرضى فاربر.

تشييد الصرح



من شقتها التي يكسوها اللون الأبيض في مدينة نيويورك، ساعدت ماري لاسكر، وهي سيدة أعمال أسطورية وشخصية عامة وعضو بارز في جماعات الضغط والتأييد، في شن حرب قومية ضد السرطان. وسوف تصبح لاسكر (الأم الروحية) لأبحاث السرطان؛ فسوف تقنع الشعب وتدفعه بكل قوة نحو إعلان الحرب على السرطان.



أصبح مريض فاربر الذي يُدعى إينار جوستافسون -المعروف باسم (جيمي)- وهو أحد هواة البيسبول؛ بمثابة التميمة غير الرسمية لسرطان الأطفال. وكان صندوق تمويل جيمي، الذي تم تأسيسه في عام 1948، أحد أقوى مؤسسات دعم السرطان، حيث كان تيد ويليامز أحد أنصاره الداعمين من خلال برامجه الإذاعية.



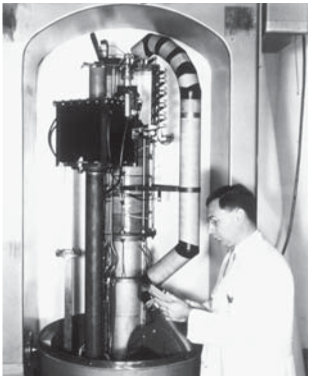
أسبغ سيدني فاربر، وهو أمين سر لاسكر وناصحها وشريكها المتضامن، صفة الشرعية الطبية على حملة الحرب على السرطان، وأشرف على بناء قسم جديد لعلاج السرطان في بوسطن.

• انتصارات مبكرة



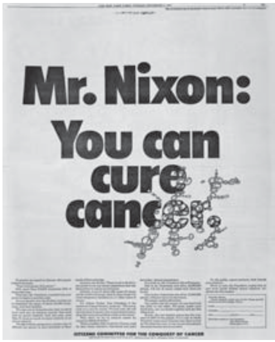
تبنى الطبيبان إميل فراي وإميل فرايريتش إستراتيجية لعلاج اللوكيميا الليمفاوية الحادة باستخدام العقاقير عالية السمّيّة في المعهد القومي للسرطان في الستينيات من القرن العشرين.





استخدم العالم الفيزيائي هنري كابلان العلاج بالإشعاع في علاج الورم الليمفاوي لهودجكين. إن علاج اللوكيميا الليمفاوية وأورام هودجكين الليمفاوية أنعش حملة الحرب على السرطان، وزاد من إمكانية تحقيق (الشفاء الشامل) الذي تصوره فاربر.

• سياسة الحرب



ألهمـت الانتصارات المبكرة للعلاج الكيميائي أنصار مرض السرطان، تحت إشراف لاسكر وفاربر، فقاموا بِحث الشعب على شن حملة للحرب على السرطان. وقام أنصار لاسكر في عام 1970 بنـشر إعلان بحجم صفحة كاملة في صحيفـة نيويـورك تايمـز يطالبـون فيه الرئيس نيكسون بدعم هذه الحرب.



انتقد العديد من العلماء الحرب على السرطان ووصفوهـا بأنهـا حملة يشـوبها القصور، زاعمـين أن العـلاج السـياسي لـن يـؤدي إلى التوصل إلى علاج طبي.



إن اسـتخدام لاسـكر للإعلان الذكي والصور المعـّبرة ما يزال يلهم أجيـالاً من الأنصار بما في ذلك جماعة السـلام الأخضر (جرين بيس Greenpeace).

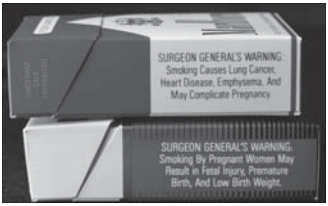
• الوقاية خير من العلاج



لاحظ جرّاح لندن بِرسيفال بوت في عام 1775 أن سرطان الصّفن حدث بشكل غير تناسبي لدى عمال تنظيف المداخن المراهقين، واقترح وجـود صلة بين السُّـخام وسرطان الصفن، وبـدأ رحلة البحـث عن مسـببات السرطان التي يمكن الوقاية منها في البيئة.



ظهـرت دراسـات مبتكـرة في الخمسـينيات مـن القـرن العشرين أكدت عـلى وجود صلة بين تدخين السـجائر وسرطـان الرئة. ورغم ذلـك، خلـت ملصقـات التحذيـر عـلى علب السـجائر من كلمة (السرطـان). ولم يُطلب وضـع الملصقات التحذيرية الصريحة إلا بعد عشرات السنين.





على الرغم من انخفـاض معدلات التدخين في معظم الدول المتقدمة، فإن التسـويق الفعال والدعم السـياسي الواضح أسـهما في إنعاش صناعة التبـغ في دول أخرى، ما أدى إلى خلق جيـل جديد من المدخنـين (وضحايا سرطان مستقبليين).

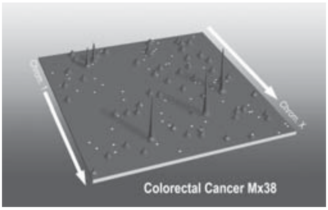
• ثمار المساعي الطويلة



اكتشف هارولد فارموس وجي مايكل بيشوب أن السرطان لا ينشأ عن الفيروسات خارجية المنشأ، وإنما بتنشيط الجينات الأولية داخلية المنشأ التي توجد في كل الخلايا الطبيعية. ووصف فارموس السرطان بأنه عبارة عن (نسخة مشوهة) من ذواتنا الطبيعية.



اكتشف روبرت واينبرج، الأستاذ بمعهد ماساتشوسيتس للتكنولوجيا، بالعمل مع متعاونين في جميع أنحاء العالم، وجود جينات مشوهة في خلايا السرطان الخاصة بالإنسان والفأر.



وضع العلماء متوالية للجينوم الكامل (الذي يضم 23.000 جين بالكامل)، ما جعل من الممكن توثيق كل التغيرات الجينية (بالنسبة للجينات الطبيعية). ومثّلت النقاط طفرات في الجينات التي عُثِر عليها في سرطان القولون، حيث تحولت الجينات شائعة الطَّفْر إلى (تلال) ثم (جبال).



كانت باربرا برادفيلد هي أول امرأة تُعالج باستخدام العقار هِرسِبتين الذي هاجم خلايا سرطان الثدي، بشكل محدد، وذلك في التسعينيات من القرن العشرين. وتعد باربرا أطول الناجين عمراً بفضل هذا العلاج، حيث لم يتبقَ أي شيء من السرطان الذي أصابها.

سيرة ذاتية للمؤلف

سيدهارتا موخيرجي:

طبيب وباحث متخصص في مرض السرطان.. بروفيسور مساعد في كلية الطب بجامعة كولمبيا، إضافة إلى أنه طبيب أخصائي في المركز الطبي التابع لجامعة كولمبيا، يعيش في نيويورك مع زوجته وابنتيه.

ولد عام 1970م بنيودلهي، الهند.

حصل كتابه (أمبراطور الأمراض - مرض السرطان سيرة ذاتية) على عدة جوائز، أهمها: جائزة يولتزز كأفضل كتاب لعام 2011م، كما وصل كتابه إلى نهائيات جائزة لوس أنجلوس للكتاب، وحصل على جائزة الكتب لحياة أفضل، ووصل كتابه إلى نهائيات جائزة ج.أنتوني بوكاس للكتاب. وظل هذا الكتاب متصدراً مبيعات قوائم مجلة نيويورك تايمز لفترة طويلة، وصل إلى نهائيات جائزة الرابطة الوطنية للكتاب النقدي.

يعد كتاب (إمبراطور الأمراض.. السرطان سيرة ذاتية) للدكتور سيدهارتا موخيرجي من أكثر الكتب مبيعاً في العالم عام 2010م، ومن الكتب المئة الأكثر تأثيراً طوال المئة عام الماضية -حسب مجلة (التايم) الأمريكية.

وهو من الكتب النادرة التي كتبت في مجال الأمراض بأسلوب ماتع ومفيد في الوقت ذاته. وقد حاول كاتبه أن يعلم القارئ ماهية هذا المرض، وكيف كان أثره في الأمم الغابرة كما يؤثر في الأمم الحاضرة، ثم يشرح له كيف اجتمع الحكماء والسحرة عبر الأزمان لعلاجه دون جدوى. وكيف أن الاكتشافات الأخيرة استطاعت الإجهاز عليه في حالات كثيرة، وأنه مع ذلك بقي عصياً يأخذ الباحثين من مكان إلى آخر وهم يشاهدون المرضى يعانون ويتشبثون بالعلاج السحري.

هذا الكتاب ليس رحلة تاريخية في سيرة إمبراطور الأمراض فحسب؛ ولكنه يحتوي تجارب من واقع المتخصصين والعاملين بحقل أمراض السرطان، ومعاناتهم اليومية مع المرض الذي يؤمنون بأنهم سيقهرونه يوماً كما قهروا غيره من الأمراض العاتية.

كتاب العربية

62

ISBN 978-603-8086-10-0

9 786038 086100